

EISAI/MSD

JOIN US AT THE BGDO BREAKFAST SYMPOSIUM

Time to Reflect:

***The convenient choice of systemic
treatment in uHCC***

Prof. Ivan Borbath

Gastroenterology and
digestive oncology

Cliniques universitaires
Saint-Luc

UCLouvain, Brussels



11th February 2022

08:00 – 08:30

PAVILION 1 – Room BRUSSELS



NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: LENVIMA 4 mg harde capsules - LENVIMA 10 mg harde capsules. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** LENVIMA 4 mg harde capsules: Elke harde capsule bevat 4 mg lenvatinib (als mesilaat). LENVIMA 10 mg harde capsules: Elke harde capsule bevat 10 mg lenvatinib (als mesilaat). **FARMACEUTISCHE VORM:** Harde capsule. LENVIMA 4 mg harde capsules: Een geelrode romp en geelrood kapje, ongeveer 14,3 mm lang en bedrukt met “C” op het kapje en “LENV 4 mg” op de romp in zwarte inkt. LENVIMA 10 mg harde capsules: Een gele romp en een geelrood kapje, ongeveer 14,3 mm lang en bedrukt met “C” op het kapje en “LENV 10 mg” op de romp in zwarte inkt. **THERAPEUTISCHE INDICATIES:** LENVIMA als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met progressief, lokaal gevorderd of gemetastaseerd, gedifferentieerd (papillair/folliculair/Hürthlecel-) schildkliercarcinoom (DTC), refractair voor radioactief jodium (RAI). LENVIMA als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd of niet-reseceerbaar hepatocellulair carcinoom (HCC) die niet eerder een systemische therapie ontvingen. LENVIMA in combinatie met pembrolizumab is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom (EC) met ziekteprogressie tijdens of na eerdere platinumbevattende behandeling, ongeacht de setting, die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling. **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING:** De behandeling met LENVIMA dient gestart en gesuperviseerd te worden door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaren is in het gebruik van behandelingen tegen kanker. Optimale medische behandeling van nausea, braken en diarree moet worden ingesteld voordat de behandeling met lenvatinib wordt onderbroken of de dosis wordt verlaagd. Gastro-intestinale toxiciteit moet actief behandeld worden om het risico op het ontwikkelen van een nierfunctiestoornis of nierfalen te verminderen. Dosering: Als een patiënt een dosis vergeet en deze dosis niet binnen de 12 uur kan worden ingenomen, dan moet deze worden overgeslagen en moet de volgende dosis op het normale tijdstip worden ingenomen. De behandeling moet worden voortgezet zolang er een klinisch voordeel wordt waargenomen of totdat onaanvaardbare toxiciteit optreedt. Gedifferentieerd schildkliercarcinoom (DTC): De aanbevolen dagelijkse dosis lenvatinib is 24 mg (twee capsules van 10 mg en één capsule van 4 mg) eenmaal daags. De dagelijkse dosis moet naar behoefte worden aangepast volgens het behandelplan met betrekking tot dosis/toxiciteit. Dosisaanpassingen en stopzettingen voor DTC: De behandeling van bijwerkingen kan een onderbreking, dosisaanpassing of stopzetting van de behandeling met lenvatinib vereisen. Voor bijwerkingen van lichte tot matige ernst (bijv. graad 1 of 2) is doorgaans geen onderbreking van lenvatinib nodig, tenzij deze bijwerkingen, ondanks optimale behandeling, ondraaglijk zijn voor de patiënt. Ernstige (bijv. graad 3) of ondraaglijke bijwerkingen vereisen een onderbreking van lenvatinib totdat de bijwerking verbeterd is tot graad 0 tot 1 of baseline. Voor aan lenvatinib gerelateerde toxiciteiten (zie tabel 4), moet na het verdwijnen/verbeteren van een bijwerking tot graad 0 tot 1 of baseline de behandeling met een verlaagde dosis lenvatinib worden hervat, zoals aangegeven in tabel 1.

Tabel 1 Dosisaanpassingen van de aanbevolen dagelijkse dosis lenvatinib bij patiënten met DTC^a

Dosisniveau	Dagelijkse dosis	Aantal capsules
Aanbevolen dagelijkse dosis	24 mg oraal, eenmaal daags	Twee 10 mg capsules en één 4 mg capsule
Eerste dosisverlaging	20 mg oraal, eenmaal daags	Twee 10 mg capsules
Tweede dosisverlaging	14 mg oraal, eenmaal daags	Eén 10 mg capsule en één 4 mg capsule
Derde dosisverlaging	10 mg oraal, eenmaal daags	Eén 10 mg capsule

De behandeling moet worden stopgezet in geval van levensbedreigende reacties (bijv. graad 4), met uitzondering van afwijkingen in laboratoriumtesten die als niet-levensbedreigend worden beoordeeld. Deze laatste gevallen moeten als ernstige bijwerkingen worden behandeld (bijv. graad 3).

Hepatocellulair carcinoom: De aanbevolen dagelijkse dosis lenvatinib is 8 mg (twee capsules van 4 mg) eenmaal daags voor patiënten met een lichaamsgewicht van < 60 kg en 12 mg (drie capsules van 4 mg) eenmaal daags voor patiënten met een lichaamsgewicht van ≥ 60 kg. Dosisaanpassingen

zijn alleen gebaseerd op waargenomen toxiciteiten en niet op veranderingen in het lichaamsgewicht tijdens de behandeling. De dagelijkse dosis dient waar nodig te worden aangepast volgens het behandelplan met betrekking tot dosis/toxiciteit. *Dosisaanpassingen en stopzettingen voor HCC*

De reactie op sommige bijwerkingen kan een onderbreking of aanpassing van de dosis of het stopzetten van de behandeling met lenvatinib vereisen. Lichte tot matige bijwerkingen (bv. graad 1 of 2) vereisen over het algemeen geen onderbreking van lenvatinib, tenzij ze onverdraaglijk zijn voor de patiënt ondanks optimale behandeling. Voor aan lenvatinib gerelateerde toxiciteiten, zie tabel 4. De details over de monitoring, dosisaanpassing en stopzetting vindt u in tabel 2.

Tabel 2 Dosisaanpassingen van de aanbevolen dagelijkse dosis lenvatinib bij HCC-patiënten

Aanvangsdosis		≥ 60 kg lichaamsgewicht 12 mg (drie capsules van 4 mg oraal, eenmaal daags)	< 60 kg lichaamsgewicht 8 mg (twee capsules van 4 mg oraal, eenmaal daags)
Persisterende en onverdraaglijke toxiciteiten van graad 2 of graad 3^a			
Bijwerking	Aanpassing	Aangepaste dosis^b (≥ 60 kg lichaamsgewicht)	Aangepaste dosis^b (< 60 kg lichaamsgewicht)
Eerste voorval ^c	Onderbreken tot terugkeer naar graad 0-1 of baseline ^d	8 mg (twee capsules van 4 mg) oraal, eenmaal daags	4 mg (één capsule van 4 mg) oraal, eenmaal daags
Tweede voorval (zelfde reactie of nieuwe reactie)	Onderbreken tot terugkeer naar graad 0-1 of baseline ^d	4 mg (één capsule van 4 mg) oraal, eenmaal daags	4 mg (één capsule van 4 mg) oraal, om de dag
Derde voorval (zelfde reactie of nieuwe reactie)	Onderbreken tot terugkeer naar graad 0-1 of baseline ^d	4 mg (één capsule van 4 mg) oraal, om de dag	Stopzetten
Levensbedreigende toxiciteiten (graad 4): stopzetten^e			
<p>a. Start de medische behandeling voor nausea, braken of diarree voorafgaand aan een onderbreking of dosisvermindering.</p> <p>b. Verlaag de dosis opeenvolgend op basis van het vorige dosisniveau (12 mg, 8 mg, 4 mg of 4 mg om de dag).</p> <p>c. Hematologische toxiciteit of proteïnurie: geen dosisaanpassing vereist voor de eerste keer dat dit voorvalt.</p> <p>d. Voor hematologische toxiciteit kan er opnieuw met dosering worden gestart bij terugkeer naar graad 2. Bij proteïnurie kan er worden hervat bij terugkeer naar minder dan 2 g/24 uur.</p> <p>e. Uitzonderd laboratoriumafwijkingen die als niet-levensbedreigend worden beoordeeld; moeten deze worden behandeld als graad 3.</p>			

De gradering is gebaseerd op de *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) van het *National Cancer Institute* (NCI).

Endometriumcarcinoom (EC): De aanbevolen dosis LENVIMA is eenmaal daags 20 mg oraal, in combinatie met pembrolizumab ofwel 200 mg elke 3 weken of 400 mg elke 6 weken, toegediend als intraveneus infuus gedurende 30 minuten, tot onaanvaardbare toxiciteit of ziekteprogressie. Zie de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van pembrolizumab voor meer informatie over dosering. *Dosisaanpassingen en stopzettingen voor EC:* Voor aan lenvatinib gerelateerde toxiciteiten, zie tabel 4. Wanneer LENVIMA wordt toegediend in combinatie met pembrolizumab, kan, afhankelijk van de situatie, onderbreking, dosisverlaging of stopzetting van LENVIMA plaatsvinden (zie tabel 3). Onderbreek pembrolizumab of zet pembrolizumab stop in overeenstemming met de instructies in de SmPC van pembrolizumab. Er worden geen dosisverlagingen aanbevolen voor pembrolizumab.

Tabel 3 Dosisaanpassingen van de aanbevolen dagelijkse dosis lenvatinib bij patiënten met EC^a

Aanvangsdosis in combinatie met pembrolizumab	20 mg oraal, eenmaal daags (2 capsules van 10 mg)	
Persisterende en onverdraaglijke toxiciteiten van graad 2 of graad 3		
Bijwerking	Aanpassing	Aangepaste dosis
Eerste voorval	Onderbreken tot terugkeer naar graad 0-1 of baseline	14 mg oraal, eenmaal daags (één capsule van 10 mg + één capsule van 4 mg)
Tweede voorval (zelfde reactie of nieuwe reactie)	Onderbreken tot terugkeer naar graad 0-1 of baseline	10 mg oraal, eenmaal daags (één capsule van 10 mg)
Derde voorval (zelfde reactie of nieuwe reactie)	Onderbreken tot terugkeer naar graad 0-1 of baseline	8 mg oraal, eenmaal daags (twee capsules van 4 mg)
Levensbedreigende toxiciteiten (graad 4): stopzetten^b		
a. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over doses lager dan 8 mg.		
b. Behandeling moet worden stopgezet in het geval van levensbedreigende reacties (bijv. graad 4 uitgezonderd laboratoriumafwijkingen die als niet-levensbedreigend worden beoordeeld; deze moeten worden behandeld als ernstige reacties (bijv. graad 3).		

Tabel 4 Bijwerkingen waarvoor een dosisaanpassing van lenvatinib is vereist

Bijwerking	Ernst	Handeling	Dosis verlagen en lenvatinib hervatten
Hypertensie	Graad 3 (ondanks optimale antihypertensieve therapie)	Onderbreken	Verbeterd tot graad 0, 1 of 2.
	Graad 4	Stopzetten	Niet hervatten.
Proteïnurie	≥ 2 g/24 uur	Onderbreken	Verbeterd tot minder dan 2 g/24 uur.
Nefrotisch syndroom	-----	Stopzetten	Niet hervatten.
Nierfunctiestoornis of nierfalen	Graad 3	Onderbreken	Verbeterd tot graad 0-1 of baseline.
	Graad 4	Stopzetten	Niet hervatten.
Hartfunctiestoornis	Graad 3	Onderbreken	Verbeterd tot graad 0-1 of baseline.
	Graad 4	Stopzetten	Niet hervatten.
Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)/ reversibel posterieur leuko-encefalopathiesyndroom (RPLS)	Elke graad	Onderbreken	Overweeg om te hervatten met een verlaagde dosis indien verbeterd tot graad 0-1.
Levertoxiciteit	Graad 3	Onderbreken	Verbeterd tot graad 0-1 of baseline.
	Graad 4	Stopzetten	Niet hervatten.
Arteriële trombo-embolie	Elke graad	Stopzetten	Niet hervatten.
Hemorragie	Graad 3	Onderbreken	Verbeterd tot graad 0-1.
	Graad 4	Stopzetten	Niet hervatten.
Gastro-intestinale perforatie of fistel	Graad 3	Onderbreken	Verbeterd tot graad 0-1 of baseline.
	Graad 4	Stopzetten	Niet hervatten.
Niet-gastro-intestinale fistel	Graad 4	Stopzetten	Niet hervatten.
Verlenging van het QT-interval	> 500 ms	Onderbreken	Verbeterd tot < 480 ms of baseline.
Diarree	Graad 3	Onderbreken	Verbeterd tot graad 0-1 of baseline.
	Graad 4 (ondanks medische behandeling)	Stopzetten	Niet hervatten.

Speciale populaties: **DTC:** Patiënten ≥75 jaar, van het Aziatische ras, met co-morbiditeit (zoals hypertensie en lever- of nierfunctiestoornissen) of met een lichaamsgewicht lager dan 60 kg, lijken een verminderde verdraagbaarheid te hebben voor lenvatinib. Alle patiënten die geen ernstige lever- of nierfunctiestoornis hebben (zie hieronder) moeten de behandeling starten met de aanbevolen dosis van 24 mg, waarna de dosis verder moet worden aangepast op basis van de individuele verdraagbaarheid. **HCC:** Patiënten in de leeftijd van ≥75 jaar, van het blanke ras of vrouwelijk geslacht of patiënten met ergere leverfunctiestoornis bij de baseline (Child-Pugh A-score van 6 in plaats van een score van 5) lijken een lagere verdraagbaarheid te hebben voor lenvatinib. HCC-patiënten zonder een matig ernstige of ernstige leverfunctiestoornis of ernstige nierfunctiestoornis dienen de behandeling aan te

vangen met de aanbevolen startdosis van 8 mg (twee capsules van 4 mg) voor een lichaamsgewicht van < 60 kg en 12 mg (drie capsules van 4 mg) voor een lichaamsgewicht \geq 60 kg, waarna de dosis verder dient te worden aangepast op basis van de individuele verdraagbaarheid. *Patiënten met hypertensie*: Vóór de behandeling met lenvatinib moet de bloeddruk goed onder controle zijn en tijdens de behandeling moet de bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd. *Patiënten met een leverfunctiestoornis*: **DTC**: De aanvangsdosis hoeft niet te worden aangepast op basis van de leverfunctie bij patiënten met een lichte (Child-Pugh A) of matig ernstige (Child-Pugh B) leverfunctiestoornis. Voor patiënten met een ernstige (Child-Pugh C) leverfunctiestoornis bedraagt de aanbevolen aanvangsdosis 14 mg eenmaal daags. Verdere dosisaanpassingen kunnen noodzakelijk zijn op basis van de individuele verdraagbaarheid. **HCC**: Bij de patiëntenpopulaties opgenomen in het HCC-onderzoek waren er geen dosisaanpassingen vereist op basis van de leverfunctie bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A). De zeer beperkte beschikbare gegevens zijn niet voldoende om een dosisaanbeveling te geven voor HCC-patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B). Nauwgezette monitoring van de algemene veiligheid wordt aanbevolen bij deze patiënten. Lenvatinib is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) en wordt niet aanbevolen voor gebruik bij deze patiënten. **EC**: Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de combinatie van lenvatinib met pembrolizumab bij patiënten met een leverfunctiestoornis. De aanvangsdosis van de combinatie hoeft niet te worden aangepast op basis van de leverfunctie bij patiënten met een lichte (Child-Pugh A) of matig ernstige (Child-Pugh B) leverfunctiestoornis. Voor patiënten met een ernstige (Child-Pugh C) leverfunctiestoornis bedraagt de aanbevolen aanvangsdosis van lenvatinib 10 mg eenmaal daags. Raadpleeg de SmPC van pembrolizumab voor de dosering bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Verdere dosisaanpassingen kunnen noodzakelijk zijn op basis van de individuele verdraagbaarheid. *Patiënten met een nierfunctiestoornis*: **DTC**: De aanvangsdosis hoeft niet te worden aangepast op basis van de nierfunctie bij patiënten met een lichte of matig ernstige nierfunctiestoornis. Voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis bedraagt de aanbevolen aanvangsdosis 14 mg eenmaal daags. Verdere dosisaanpassingen kunnen noodzakelijk zijn op basis van de individuele verdraagbaarheid. Patiënten met terminale nierziekte zijn niet onderzocht en daarom wordt het gebruik van lenvatinib niet aanbevolen bij deze patiënten. **HCC**: Er zijn geen dosisaanpassingen vereist op basis van de nierfunctie bij patiënten met een lichte of matig ernstige nierfunctiestoornis. De beschikbare gegevens maken het niet mogelijk een dosisaanbeveling te geven voor patiënten met HCC en een ernstige nierfunctiestoornis. **EC**: De aanvangsdosis hoeft niet te worden aangepast op basis van de nierfunctie bij patiënten met een lichte of matig ernstige nierfunctiestoornis. Voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis bedraagt de aanbevolen aanvangsdosis lenvatinib 10 mg eenmaal daags. Raadpleeg de SmPC van pembrolizumab voor de dosering bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Verdere dosisaanpassingen kunnen noodzakelijk zijn op basis van de individuele verdraagbaarheid. Patiënten met terminale nierziekte zijn niet onderzocht en daarom wordt het gebruik van lenvatinib niet aanbevolen bij deze patiënten. *Ouderen*: De aanvangsdosis hoeft niet te worden aangepast op basis van de leeftijd. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik bij patiënten in de leeftijd van \geq 75 jaar. *Pediatrische patiënten*: Lenvatinib mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 2 jaar wegens veiligheidsbezwaren uit dieronderzoek. De veiligheid en werkzaamheid van lenvatinib bij kinderen in de leeftijd van 2 tot <18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. *Etnische afkomst*: De aanvangsdosis hoeft niet te worden aangepast op basis van het ras.. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik bij patiënten die een andere etnische afkomst hebben dan blank of Aziatisch. **Wijze van toediening**: Lenvatinib is bestemd voor oraal gebruik. De capsules moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip, met of zonder voedsel, worden ingenomen. De capsules moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt. Zorgverleners mogen de capsule niet openen om herhaalde blootstelling aan de inhoud van de capsule te vermijden. De capsules lenvatinib kunnen ook aan een eetlepel water of appelsap worden toegevoegd, zonder ze te breken of pletten, in een klein glas om een suspensie te verkrijgen. De capsules moeten gedurende minstens 10 minuten in de vloeistof blijven liggen en minstens 3 minuten lang worden geroerd om het omhulsel van capsule op te lossen. De verkregen oplossing moet worden doorgeslikt. Na het drinken moet dezelfde hoeveelheid water of appelsap worden toegevoegd aan het glas en er moet een aantal keer mee worden gezwenkt. De extra vloeistof moet ook worden doorgeslikt. Raadpleeg de SmPC van pembrolizumab voor gebruik in combinatie met pembrolizumab.

veiligheidsprofiel: DTC: De meest frequent gemelde bijwerkingen (die bij $\geq 30\%$ van de patiënten voorkwamen) zijn hypertensie (68,6%), diarree (62,8%), verminderde eetlust (51,5%), gewichtsverlies (49,1%), vermoeidheid (45,8%), nausea (44,5%), proteïnurie (36,9%), stomatitis (35,8%), braken (34,5%), dysfonie (34,1%), hoofdpijn (34,1%) en palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom (PPE) (32,7%). Hypertensie en proteïnurie treden doorgaans vroeg in de behandeling met lenvatinib op. De meeste bijwerkingen van graad 3 tot 4 traden op tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling, behalve diarree, wat tijdens de hele behandeling optrad, en gewichtsverlies, wat doorgaans cumulatief was in de tijd. De belangrijkste ernstige bijwerkingen waren nierfalen en nierfunctiestoornis (2,4%), arteriële trombo-embolie (3,9%), hartfalen (0,7%), intracranieële tumorbloeding (0,7%), PRES/RPLS (0,2%), leverfalen (0,2%), en arteriële trombo-embolie (cerebrovasculair accident (1,1%), transient ischaemic attack (0,7%) en myocardinfarct (0,9%). Van de 452 patiënten met voor RAI refractair DTC werd bij 63,1% de dosis verlaagd omwille van een bijwerking terwijl bij 19,5% de behandeling werd stopgezet omwille van een bijwerking. De bijwerkingen die het vaakst tot een dosisverlaging leidden (bij $\geq 5\%$ van de patiënten), waren hypertensie, proteïnurie, diarree, vermoeidheid, PPE, gewichtsverlies en verminderde eetlust. De bijwerkingen die het vaakst tot stopzetting van lenvatinib leidden, waren proteïnurie, asthenie, hypertensie, cerebrovasculair accident, diarree en longembolie.

HCC: De vaakst gemelde bijwerkingen (voorkomend bij $\geq 30\%$ van de patiënten) zijn hypertensie (44,0%), diarree (38,1%), verminderde eetlust (34,9%), vermoeidheid (30,6%) en gewichtsverlies (30,4%). De belangrijkste ernstige bijwerkingen waren leverfalen (2,8%), hepatische encefalopathie (4,6%), hemorragie van slokdarmspataderen (1,4%), hersenbloeding (0,6%), arteriële trombo-embolische voorvallen (2,0%) waaronder myocardinfarct (0,8%), cerebraal infarct (0,4%) en cerebrovasculair accident (0,4%) en nierfalen/nierfunctiestoornis (1,4%). Er was een hogere incidentie van verlaagde neutrofielentelling niet gerelateerd aan infectie, sepsis of bacteriële peritonitis bij patiënten met HCC (8,7% met lenvatinib) dan bij patiënten met andere niet-HCC-tumortypes (1,4%). Bij 496 patiënten met HCC waren dosisaanpassing (onderbreking of verlaging) en stopzetting de genomen acties vanwege een bijwerking bij respectievelijk 62,3% en 20,2% van de patiënten. Bijwerkingen die het vaakst leidden tot dosisaanpassingen (bij $\geq 5\%$ van de patiënten) waren verminderde eetlust, diarree, proteïnurie, hypertensie, vermoeidheid, PPE en verlaagde plaatjestelling. Bijwerkingen die het vaakst leidden tot stopzetting van lenvatinib waren hepatische encefalopathie, vermoeidheid, verhogingen in bloedbilirubine, proteïnurie en leverfalen.

EC: De veiligheid van lenvatinib in combinatie met pembrolizumab is beoordeeld bij 530 patiënten met gevorderd EC die eenmaal daags 20 mg lenvatinib kregen en eenmaal per 3 weken 200 mg pembrolizumab. De vaakst voorkomende bijwerkingen (voorkomend bij $\geq 20\%$ van de patiënten) waren: hypertensie (63%), diarree (57%), hypothyroïdie (56%), nausea (51%), verminderde eetlust (47%), braken (39%), vermoeidheid (38%), gewichtsverlies (35%), artralgie (33%), proteïnurie (29%), constipatie (27%), hoofdpijn (27%), urineweginfectie (27%), dysfonie (25%), buikpijn (23%), asthenie (23%), palmoplantair erythrodysesthesie-syndroom (23%), stomatitis (23%), anemie (22%), en hypomagnesiëmie (20%). De vaakst voorkomende (voorkomend bij $\geq 5\%$ van de patiënten) ernstige bijwerkingen (graad ≥ 3) waren: hypertensie (37,2%), gewichtsverlies (9,1%), diarree (8,1%), verhoogde lipase (7,7%), verminderde eetlust (6,4%), asthenie (6%), vermoeidheid (6%), hypokaliëmie (5,7%), anemie (5,3%), en proteïnurie (5,1%). Stopzetting van lenvatinib wegens een bijwerking kwam voor bij 30,6% van de patiënten en stopzetting van zowel lenvatinib als pembrolizumab wegens een bijwerking kwam voor bij 15,3% van de patiënten. Bijwerkingen die het vaakst leidden tot stopzetting van lenvatinib (voorkomend bij $\geq 1\%$ van de patiënten) waren: hypertensie (1,9%), diarree (1,3%), asthenie (1,3%), verminderde eetlust (1,3%), proteïnurie (1,3%) en gewichtsverlies (1,1%). Dosisonderbreking van lenvatinib wegens een bijwerking kwam voor bij 63,2% van de patiënten. Dosisonderbreking van lenvatinib en pembrolizumab wegens een bijwerking kwam voor bij 34,3% van de patiënten. Bijwerkingen die het vaakst leidden tot onderbreking van lenvatinib (voorkomend bij $\geq 5\%$ van de patiënten) waren: hypertensie (12,6%), diarree (11,5%), proteïnurie (7,2%), braken (7%), vermoeidheid (5,7%) en verminderde eetlust (5,7%). Dosisverlaging van lenvatinib wegens bijwerkingen kwam voor bij 67,0% van de patiënten. Bijwerkingen die het vaakst leidden tot dosisverlaging van lenvatinib (voorkomend bij $\geq 5\%$ van de patiënten) waren: hypertensie (16,2%), diarree (12,5%), palmoplantair erythrodysesthesie-syndroom (9,1%), vermoeidheid (8,7%), proteïnurie (7,7%), verminderde eetlust (6,6%), nausea (5,5%), asthenie (5,1%) en gewichtsverlies (5,1%).

Lijst van bijwerkingen: Het veiligheidsprofiel van lenvatinib als monotherapie is gebaseerd op gegevens van 452 patiënten met DTC en 496 patiënten met HCC. Dit

maakt alleen de typering mogelijk van vaak voorkomende bijwerkingen bij DTC- en HCC-patiënten. De bijwerkingen in deze rubriek zijn gebaseerd op veiligheidsgegevens van zowel DTC- als HCC patiënten. Het veiligheidsprofiel van lenvatinib als combinatietherapie is gebaseerd op gegevens van 530 patiënten met EC die zijn behandeld met lenvatinib in combinatie met pembrolizumab. De lijst vermeldt de bijwerkingen die zijn waargenomen in klinische onderzoeken bij DTC, HCC en EC en die werden gemeld bij het gebruik van lenvatinib na het in de handel brengen. De frequentie categorie van bijwerkingen vertegenwoordigt de meest conservatieve schatting van de frequentie van de individuele populaties. Bijwerkingen waarvan bekend is dat ze kunnen optreden bij gebruik van lenvatinib of bij afzonderlijk gebruik van de componenten van de combinatietherapie, kunnen ook optreden tijdens een combinatiebehandeling met deze geneesmiddelen, zelfs als deze bijwerkingen niet zijn gemeld in klinische onderzoeken met combinatietherapie. Zie de SmPC van de respectieve componenten van de combinatietherapie (pembrolizumab) voor aanvullende veiligheidsinformatie bij het toedienen van lenvatinib in een combinatietherapie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentie categorie worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Lenvatinib monotherapie: *Infecties en parasitaire aandoeningen:* Zeer vaak: urineweginfectie. Soms: perineaal abces. *Bloed- en lymfestelselaandoeningen:* Zeer vaak: trombocytopenie, lymfopenie, leukopenie, neutropenie. Soms: miltinfarct. *Endocriene aandoeningen:* Zeer vaak: hypothyreoïdie, verhoogd thyreoïdstimulerend hormoon in het bloed. *Voedings- en stofwisselingsstoornissen:* Zeer vaak: hypocalciëmie, hypokaliëmie, hypercholesterolemie, hypomagnesiëmie, gewichtsverlies, verminderde eetlust. Vaak: dehydratie. *Psychische stoornissen:* Zeer vaak: insomnie. *Zenuwstelselaandoeningen:* Zeer vaak: duizeligheid, hoofdpijn, dysgeusie. Vaak: cerebrovasculair accident. Soms: posterieur reversibel encefalopathiesyndroom., monoparese, transient ischaemic attack. *Hartaandoeningen:* Vaak: myocardinfarct, hartfalen, verlengd QT op electrocardiogram, verlaagde ejectiefractie. *Bloedvataandoeningen:* Zeer vaak: hemorragie, hypertensie, hypotensie. Niet bekend: aneurysma's en arteriële dissecties. *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:* Zeer vaak: dysfonie. Vaak: longembolie. Soms: pneumothorax. *Maagdarmstelsel-aandoeningen:* Zeer vaak: diarree, gastro-intestinale en abdominale pijn, braken, nausea, orale ontsteking, orale pijn, constipatie, dyspepsie, droge mond, verhoogd lipase, verhoogd amylase. Vaak: anusfistel, flatulentie. Soms: pancreatitis. *Lever- en galaandoeningen:* Zeer vaak: bilirubine in het bloed verhoogd, hypoalbuminemie, alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, verhoogd alkalische fosfatase in het bloed, verhoogd gammaglutamyltransferase.. Vaak: leverfalen, hepatische encefalopathie, abnormale leverfunctie, cholecystitis. Soms: hepatocellulaire schade/hepatitis. *Huid- en onderhuidaandoeningen:* Zeer vaak: palmoplantair erythrodysesthesie-syndroom, rash, alopecia. Vaak: hyperkeratose. *Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:* Zeer vaak: rugpijn, artralgie, myalgie, pijn in de ledematen, skeletspierpijn. Soms: osteonecrose van de kaak. *Nier- en urinewegaandoeningen:* Zeer vaak: proteïnurie, verhoogd bloedcreatinine. Vaak: nierfalen, nierfunctiestoornis, verhoogd bloedureum. Soms: nefrotisch syndroom. *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:* Zeer vaak: vermoeidheid, asthenie, perifeer oedeem. Vaak: malaise. Soms: verstoorde genezing. Niet bekend: niet-gastro-intestinale fistel.

Combinatie met pembrolizumab: *Infecties en parasitaire aandoeningen:* Zeer vaak: urineweginfectie. Soms: perineaal abces. *Bloed- en lymfestelselaandoeningen:* Zeer vaak: trombocytopenie, lymfopenie, leukopenie, neutropenie, anemie. *Endocriene aandoeningen:* Zeer vaak: hypothyreoïdie, verhoogd TSH in het bloed, hyperthyreoïdie. *Voedings- en stofwisselingsstoornissen:* Zeer vaak: hypocalciëmie, hypokaliëmie, hypercholesterolemie, hypomagnesiëmie, gewichtsverlies, verminderde eetlust. Vaak: dehydratie. *Psychische stoornissen:* Vaak: insomnie. *Zenuwstelselaandoeningen:* Zeer vaak: duizeligheid, hoofdpijn, dysgeusie. Soms: posterieur reversibel encefalopathiesyndroom, cerebrovasculair accident, monoparese, transient ischaemic attack. *Hartaandoeningen:* Vaak: verlengd QT op electrocardiogram. Soms: myocardinfarct, hartfalen, verlaagde ejectiefractie. *Bloedvataandoeningen:* Zeer vaak: hemorragie, hypertensie. Vaak: hypotensie. *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:* Zeer vaak: dysfonie. Vaak: longembolie. Soms: pneumothorax. *Maagdarmstelsel-aandoeningen:* Zeer vaak: diarree, gastro-intestinale en abdominale pijn, braken, nausea, orale ontsteking, orale pijn, constipatie, droge mond, verhoogd lipase, verhoogd amylase. Vaak: pancreatitis, flatulentie, dyspepsie. Soms: anusfistel. *Lever- en galaandoeningen:* Zeer

abnormale leverfunctie, verhoogd gammaglutamyltransferase. Soms: leverfalen, hepatische encefalopathie, hepatocellulaire schade/hepatitis. *Huid- en onderhuidaandoeningen*: Zeer vaak: palmoplantair erythrodysesthesie-syndroom, rash. Vaak: alopecia. Soms: hyperkeratose. *Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen*: Zeer vaak: rugpijn, artralgie, myalgie, pijn in de ledematen. Vaak: skeletspierpijn. *Nier- en urinewegaandoeningen*: Zeer vaak: proteïnurie, verhoogd bloedcreatinine. Vaak: nierfalen. Soms: nierfunctiestoornis, verhoogd bloedureum. *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*: Zeer vaak: vermoeidheid, asthenie, perifeer oedeem. Vaak: malaise. Soms: verstoorde genezing. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen: **Hypertensie: DTC**: In het fase III-hoofdonderzoek SELECT werd hypertensie (waaronder hypertensie, hypertensieve crisis, verhoogde diastolische bloeddruk en verhoogde bloeddruk) gemeld bij 72,8% van de patiënten die met lenvatinib behandeld werden en bij 16,0% van de patiënten in de placebogroep. Bij de patiënten die met lenvatinib behandeld werden, bedroeg de mediane tijd tot de eerste symptomen van hypertensie 16 dagen. Reacties van graad 3 of hoger (waaronder één reactie van graad 4) traden op bij 44,4% van de patiënten die lenvatinib kregen, vergeleken met 3,8% van de patiënten in de placebogroep. De meeste gevallen herstelden of verdwenen na een onderbreking of verlaging van de dosis, hetgeen gebeurde bij respectievelijk 13,0% en 13,4% van de patiënten. Bij 1,1% van de patiënten leidde hypertensie tot definitieve stopzetting van de behandeling. **HCC**: In het fase III-onderzoek REFLECT werden hypertensie (waaronder hypertensie, verhoogde bloeddruk, verhoogde diastolische bloeddruk en orthostatische hypertensie) gemeld bij 44,5% van de patiënten behandeld met lenvatinib en graad 3-hypertensie trad op bij 23,5%. De mediane tijd tot de eerste symptomen bedroeg 26 dagen. In de meeste gevallen trad herstel op na dosisonderbreking of -verlaging, wat respectievelijk optrad bij 3,6% en 3,4% van de patiënten. Bij één proefpersoon (0,2%) werd lenvatinib stopgezet vanwege hypertensie. **EC**: In het fase III-onderzoek 309 werd hypertensie gemeld bij 65% van de patiënten in de groep met lenvatinib plus pembrolizumab. Reacties van graad 3 of hoger traden op bij 38,4% van de patiënten in de groep met lenvatinib plus pembrolizumab. De mediane tijd tot de eerste symptomen in de groep lenvatinib plus pembrolizumab bedroeg 15 dagen. Dosisonderbreking, -verlaging en stopzetting van lenvatinib kwam voor bij respectievelijk 11,6%, 17,7% en 2,0% van de patiënten. **Proteïnurie: DTC**: In het fase III-hoofdonderzoek SELECT werd proteïnurie gemeld bij 33,7% van de patiënten die met lenvatinib behandeld werden en bij 3,1% van de patiënten in de placebogroep. De mediane tijd tot de eerste symptomen bedroeg 6,7 weken. Reacties van graad 3 traden op bij 10,7% van de patiënten die met lenvatinib behandeld werden en bij geen enkele patiënt in de placebogroep. De meeste gevallen herstelden of verdwenen na een onderbreking of verlaging van de dosis, hetgeen gebeurde bij respectievelijk 16,9% en 10,7% van de patiënten. Bij 0,8% van de patiënten leidde proteïnurie tot definitieve stopzetting van de behandeling. **HCC**: In het fase III-onderzoek REFLECT werd proteïnurie gemeld bij 26,3% van de patiënten behandeld met lenvatinib en graad 3-reacties traden op bij 5,9%. De mediane tijd tot de eerste symptomen bedroeg 6,1 weken. In de meeste gevallen trad herstel op na dosisonderbreking of -verlaging, wat respectievelijk optrad bij 6,9% en 2,5% van de patiënten. Bij 0,6% van de patiënten werd lenvatinib stopgezet vanwege proteïnurie. **EC**: In het fase III-onderzoek 309 werd proteïnurie gemeld bij 29,6% van de patiënten behandeld met lenvatinib plus pembrolizumab en reacties van graad 3 of hoger traden op bij 5,4% van de patiënten. De mediane tijd tot de eerste symptomen bedroeg 34,5 dagen. Dosisonderbreking, verlaging en stopzetting van lenvatinib kwam voor bij respectievelijk 6,2%, 7,9% en 1,2% van de patiënten. **Nierfalen en nierfunctiestoornissen: DTC**: In het fase III-hoofdonderzoek SELECT, ontstond bij 5,0% van de patiënten nierfalen en bij 1,9% een nierfunctiestoornis (3,1% van de patiënten had nierfalen of een nierfunctiestoornis van graad ≥ 3). In de placebogroep ontstond bij 0,8% van de patiënten nierfalen of een nierfunctiestoornis (0,8% was graad ≥ 3). **HCC**: In het fase III-onderzoek REFLECT ontwikkelde 7,1% van de patiënten een voorval van nierfalen/nierfunctiestoornis. Reacties van graad 3 of hoger traden op bij 1,9% van de met lenvatinib behandelde patiënten. **EC**: In het fase III-onderzoek 309 ontwikkelde 18,2% van de patiënten behandeld met lenvatinib plus pembrolizumab een voorval van nierfalen/nierfunctiestoornis. Reacties van graad 3 of hoger traden op bij 4,2% van de patiënten. De mediane tijd tot de eerste symptomen bedroeg 86,0 dagen. Dosisonderbreking, -verlaging en stopzetting van lenvatinib kwam voor bij respectievelijk 3,0%, 1,7% en 1,2% van de patiënten. **Hartfunctiestoornis: DTC**: In het fase III-hoofdonderzoek SELECT werd een verminderde ejectiefractie/hartfalen gemeld bij 6,5% van de patiënten (1,5% was graad ≥ 3) in de groep die met lenvatinib werd behandeld, en bij 2,3% in de

gemeld bij 0,6% van de patiënten (0,4% in graad ≥ 3) in de groep behandeld met lenvatinib. **EC:** In het fase III-onderzoek 309 werden hartfunctiestoornissen gemeld bij 1,0% van de patiënten behandeld met lenvatinib plus pembrolizumab en reacties van graad 3 en hoger traden op bij 0,5% van de patiënten. De mediane tijd tot de eerste symptomen bedroeg 112,0 dagen. Dosisverlaging en stopzetting van lenvatinib kwamen beiden voor bij 0,2% van de patiënten. *Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)/Reversibel posterieur leuko-encefalopathiesyndroom (RPLS):* **DTC:** In het fase III-hoofdonderzoek SELECT was er 1 voorval van PRES (graad 2) in de groep die met lenvatinib werd behandeld en geen enkele melding in de placebogroep. **HCC:** In het fase III-onderzoek REFLECT was er 1 voorval van PRES (graad 2) in de groep behandeld met lenvatinib. Van de 1823 patiënten die met lenvatinib als monotherapie behandeld werden in klinische onderzoeken, waren er 5 gevallen (0,3%) van PRES (0,2% was graad 3 of 4), en elk van deze gevallen klaarde op nadat de behandeling of toediening werd onderbroken of definitief stopgezet. **EC:** In het fase III-onderzoek 309 was er één voorval van PRES (graad 1) in de groep behandeld met lenvatinib plus pembrolizumab waarvoor lenvatinib werd onderbroken. *Levertoxiciteit:* **DTC:** In het fase III-hoofdonderzoek SELECT waren de vaakst gemelde levergerelateerde bijwerkingen hypoalbuminemie (9,6% lenvatinib vs. 1,5% placebo) en verhogingen van leverenzymen, waaronder verhogingen in alanineaminotransferase (7,7% lenvatinib vs. 0 placebo), aspartaataminotransferase (6,9% lenvatinib vs. 1,5% placebo) en bloedbilirubine (1,9% lenvatinib vs. 0 placebo). Bij de patiënten die lenvatinib kregen, was de mediane tijd tot de eerste symptomen van een leverreactie 12,1 weken. Levergerelateerde reacties van graad 3 of hoger (waaronder één geval van graad 5 leverfalen) traden op bij 5,4% van de patiënten die lenvatinib kregen, vergeleken met 0,8% in de placebogroep. Bij respectievelijk 4,6% en 2,7% leidden levergerelateerde reacties tot onderbreking en verlaging van de dosis en bij 0,4% tot definitieve stopzetting van de behandeling. Van de 1.166 patiënten die met lenvatinib behandeld werden, waren er 3 gevallen (0,3%) van leverfalen, elk met een fatale afloop. Eén geval trad op bij een patiënt die geen levermetastasen had. Er was ook een geval van acute hepatitis bij een patiënt zonder levermetastasen. **HCC:** In het fase III-onderzoek REFLECT waren de vaakst gemelde bijwerkingen van levertoxiciteit verhoogd bloedbilirubine (14,9%), verhoogd aspartaataminotransferase (13,7%), verhoogd alanineaminotransferase (11,1%), hypoalbuminemie (9,2%), hepatische encefalopathie (8,0%), verhoogde gamma-glutamyltransferase (7,8%) en verhoogd alkalische fosfatase in het bloed (6,7%). De mediane tijd tot het optreden van bijwerkingen van levertoxiciteit bedroeg 6,4 weken. Levertoxiciteitsreacties van \geq graad 3 traden op bij 26,1% van de patiënten behandeld met lenvatinib. Leverfalen (waaronder dodelijke voorvallen bij 12 patiënten) trad op bij 3,6% van de patiënten (alle voorvallen waren \geq graad 3). Hepatische encefalopathie (waaronder dodelijke gevallen bij 4 patiënten) trad op bij 8,4% van de patiënten (5,5% was \geq graad 3). Er waren 17 (3,6%) overlijdensgevallen veroorzaakt door levertoxiciteit in de groep met lenvatinib en 4 (0,8%) overlijdensgevallen in de groep met sorafenib. Bijwerkingen van levertoxiciteit zorgden voor dosisonderbrekingen en -verlagingen bij respectievelijk 12,2% en 7,4% van de patiënten behandeld met lenvatinib en voor permanente stopzetting bij 5,5% van de patiënten. Van de 1327 patiënten die lenvatinib als monotherapie ontvingen in klinische onderzoeken voor andere indicaties dan HCC, werd leverfalen (waaronder dodelijke voorvallen) gemeld bij 4 patiënten (0,3%), leverletsel bij 2 patiënten (0,2%), acute hepatitis bij 2 patiënten (0,2%) en hepatocellulair letsel bij 1 patiënt (0,1%). **EC:** In het fase III onderzoek 309 werd levertoxiciteit gemeld bij 33,7% van de patiënten behandeld met lenvatinib plus pembrolizumab en traden reacties van graad 3 of hoger op bij 12,1% van de patiënten. De mediane tijd tot de eerste symptomen bedroeg 56,0 dagen. Dosisonderbreking, verlaging en stopzetting van lenvatinib kwam voor bij respectievelijk 5,2%, 3,0% en 1,2% van de patiënten. *Arteriële trombo-embolie:* **DTC:** In het fase III-hoofdonderzoek SELECT werden voorvallen van arteriële trombo-embolie gemeld bij 5,4% van de patiënten die met lenvatinib behandeld werden en bij 2,3% van de patiënten in de placebogroep. **HCC:** In het fase III-onderzoek REFLECT werden gevallen van arteriële trombo-embolie gemeld bij 2,3% van de patiënten behandeld met lenvatinib. Van de 1823 patiënten die met lenvatinib als monotherapie behandeld werden in klinische onderzoeken, waren er 10 gevallen (0,5%) van arteriële trombo-embolie (5 gevallen van myocardinfarct en 5 gevallen van cerebrovasculair accident) met een fatale afloop. **EC:** In het fase III onderzoek 309 werd arteriële trombo-embolie gemeld bij 3,7% van de patiënten behandeld met lenvatinib plus pembrolizumab en traden reacties van graad 3 of hoger op bij 2,2% van de patiënten. De mediane tijd tot de eerste symptomen bedroeg 59,0 dagen. Dosisonderbreking en stopzetting van lenvatinib kwam

die met lenvatinib behandeld werden, vergeleken met 18,3% (3,1% was graad ≥ 3) van de patiënten in de placebogroep. Reacties die met een incidentie van $\geq 0,75\%$ hoger dan placebo optraden, waren: epistaxis (11,9%), hematurie (6,5%), kneuzing (4,6%), bloeding van het tandvlees (2,3%), hematochezie (2,3%), rectale bloeding (1,5%), hematoom (1,1%), hemorroïdenbloeding (1,1%), laryngeale bloeding (1,1%), petechiae (1,1%) en intracranieële tumorbloeding (0,8%). In dit onderzoek was er 1 geval van fatale intracranieële bloeding bij de 16 patiënten die lenvatinib kregen en die metastasen in het centrale zenuwstelsel hadden bij baseline. Bij de patiënten die met lenvatinib behandeld werden, bedroeg de mediane tijd tot de eerste symptomen 10,1 weken. Er werden geen verschillen tussen de patiënten in de lenvatinib- en de placebogroep waargenomen met betrekking tot de incidentie van ernstige reacties (3,4% vs. 3,8%), reacties die tot vroegtijdige stopzetting leidden (1,1% vs. 1,5%) of reacties die tot een onderbreking van de toediening (3,4% vs. 3,8%) of dosisverlaging (0,4% vs. 0) leidden. **HCC:** In het fase III-onderzoek REFLECT werd hemorragie gemeld bij 24,6% van de patiënten, waarvan 5,0% met graad ≥ 3 . Reacties van graad 3 traden op bij 3,4%, van graad 4 bij 0,2% en 7 patiënten (1,5%) hadden een reactie van graad 5, waaronder hersenbloeding, bloeding van bovenste deel van maag-darmkanaal, intestinale hemorragie en tumorbloeding. De mediane tijd tot de eerste symptomen bedroeg 11,9 weken. Een voorval van hemorragie leidde tot dosisonderbreking of -verlaging bij respectievelijk 3,2% en 0,8% van de patiënten en tot stopzetting van de behandeling bij 1,7% van de patiënten. Van de 1327 patiënten die met lenvatinib als monotherapie behandeld werden in klinische onderzoeken voor andere indicaties dan HCC, werd bij 2% van de patiënten een bloeding van graad ≥ 3 of meer gemeld, kregen 3 patiënten (0,2%) een bloeding van graad 4 en 8 patiënten (0,6%) een reactie van graad 5, waaronder arteriële bloeding, hersenbloeding, intracranieële bloeding, intracranieële tumorbloeding, bloedbraken, melaena, hemoptoë en tumorbloeding. **EC:** In het fase III onderzoek 309 werd hemorragie gemeld bij 24,4% van de patiënten behandeld met lenvatinib plus pembrolizumab en traden reacties van graad 3 of hoger op bij 3,0% van de patiënten. De mediane tijd tot de eerste symptomen bedroeg 65,0 dagen. Dosisonderbreking, verlaging en stopzetting van lenvatinib kwam voor bij respectievelijk 1,7%, 1,2% en 1,7% van de patiënten. **Hypocalciëmie:** **DTC:** In het fase III-hoofdonderzoek SELECT werd hypocalciëmie gemeld bij 12,6% van de patiënten die met lenvatinib behandeld werden, terwijl er geen gevallen gemeld werden in de placebogroep. Bij de patiënten die lenvatinib kregen, bedroeg de mediane tijd tot de eerste symptomen 11,1 weken. Reacties met een ernst van graad 3 of 4 traden op bij 5,0% van de patiënten die lenvatinib kregen, vergeleken met 0 patiënten in de placebogroep. De meeste reacties verdwenen na een ondersteunende behandeling zonder een onderbreking of verlaging van de dosis, hetgeen gebeurde bij respectievelijk 1,5% en 1,1% van de patiënten. Bij 1 patiënt met graad 4 hypocalciëmie werd de behandeling definitief stopgezet. **HCC:** In het fase III-onderzoek REFLECT werd hypocalciëmie gemeld bij 1,1% van de patiënten, met reacties van graad 3 die optraden bij 0,4%. Dosisonderbreking door hypocalciëmie trad op bij één proefpersoon (0,2%) en er waren geen dosisverlagingen of stopzettingen. **EC:** In het fase III onderzoek 309 werd hypocalciëmie gemeld bij 3,9% van de patiënten behandeld met lenvatinib plus pembrolizumab en traden reacties van graad 3 of hoger op bij 1,0% van de patiënten. De mediane tijd tot de eerste symptomen bedroeg 148,0 dagen. Er werden geen dosisaanpassingen van lenvatinib gemeld. **Gastro-intestinale perforatie en fistelvorming:** **DTC:** In het fase III-hoofdonderzoek SELECT werden voorvallen van gastro-intestinale perforatie of fistels gemeld bij 1,9% van de patiënten die met lenvatinib behandeld werden en bij 0,8% van de patiënten in de placebogroep. **HCC:** In het fase III-onderzoek REFLECT werden voorvallen van gastro-intestinale perforatie of fistels gemeld bij 1,9% van de patiënten die met lenvatinib behandeld werden. **EC:** In het fase III onderzoek 309 werden voorvallen van fistelvorming gemeld bij 2,5% van de patiënten behandeld met lenvatinib plus pembrolizumab en traden reacties van graad 3 of hoger op bij 2,5% van de patiënten. De mediane tijd tot de eerste symptomen bedroeg 117,0 dagen. Stopzetting van lenvatinib kwam voor bij 1,0% van de patiënten. Voorvallen van gastro-intestinale perforatie werden gemeld bij 3,9% van de patiënten behandeld met lenvatinib plus pembrolizumab en reacties van graad 3 of hoger traden op bij 3,0% van de patiënten. De mediane tijd tot de eerste symptomen bedroeg 42 dagen. Dosisonderbreking en stopzetting van lenvatinib kwam voor bij respectievelijk 0,5% en 3,0% van de patiënten. **Niet-gastro-intestinale fistels:** Het gebruik van lenvatinib is in verband gebracht met gevallen van fistels, waaronder reacties met de dood als gevolg. Meldingen van fistels in delen van het lichaam buiten maag of darmen zijn bij verschillende indicaties waargenomen. Reacties werden op verschillende tijdstippen tijdens de behandeling gemeld, gaande

hoofdonderzoek SELECT werd verlenging van het QT/QTc-interval gemeld bij 8,8% van de patiënten die met lenvatinib behandeld werden en bij 1,5% van de patiënten in de placebogroep. De incidentie van verlenging van het QT-interval van meer dan 500 ms bedroeg 2% bij de patiënten die met lenvatinib behandeld werden, vergeleken met geen enkele melding in de placebogroep. **HCC:** In het fase III-onderzoek REFLECT werd verlenging van het QT/QTc-interval gemeld bij 6,9% van de patiënten die met lenvatinib behandeld werden. De incidentie van verlenging van het QTcF-interval van meer dan 500 ms bedroeg 2,4%. **EC:** In het fase III onderzoek 309 werd verlenging van het QT interval gemeld bij 3,9% van de patiënten behandeld met lenvatinib plus pembrolizumab en traden reacties van graad 3 of hoger op bij 0,5% van de patiënten. De mediane tijd tot de eerste symptomen bedroeg 115,5 dagen. Dosisonderbreking en verlaging van lenvatinib kwam voor bij respectievelijk 0,2% en 0,5% van de patiënten. *Verhoogde concentratie thyroïdstimulerend hormoon in het bloed:* **DTC:** In het fase III-hoofdonderzoek SELECT had 88% van alle patiënten op baseline een TSH-waarde die lager of gelijk was aan 0,5 mE/l. Van de patiënten met een normale TSH-waarde op baseline werd nadien een TSH-verhoging van meer dan 0,5 mE/l waargenomen bij 57% van de patiënten die lenvatinib kregen, vergeleken met 14% in de placebogroep. **HCC:** In het fase III-onderzoek REFLECT had 89,6% van de patiënten op baseline een TSH-waarde die lager was dan de bovengrens van normaal. Na baseline werd een stijging van de TSH-waarde boven de bovengrens van normaal waargenomen bij 69,6% van de patiënten die met lenvatinib behandeld werden. **EC:** In het fase III onderzoek 309 werd hypothyroïdie gemeld bij 68,2% van de patiënten behandeld met lenvatinib plus pembrolizumab en traden reacties van graad 3 of hoger op bij 1,2% van de patiënten. De mediane tijd tot de eerste symptomen bedroeg 62,0 dagen. Dosisonderbreking en verlaging van lenvatinib kwam voor bij respectievelijk 2,2% en 0,7% van de patiënten. Verhoogde concentratie TSH in het bloed werd gemeld bij 12,8% van de patiënten behandeld met lenvatinib plus pembrolizumab; er waren geen patiënten met een reactie van graad 3 of hoger. Dosisonderbreking kwam voor bij 0,2% van de patiënten. *Diarree:* **DTC:** In het fase III-hoofdonderzoek SELECT werd diarree gemeld bij 67,4% van de patiënten in de groep die met lenvatinib werd behandeld (9,2% was graad ≥ 3) en bij 16,8% van de patiënten in de placebogroep (geen enkele was graad ≥ 3). **HCC:** In het fase III-onderzoek REFLECT werd diarree gemeld bij 38,7% van de patiënten behandeld met lenvatinib (4,2% was van graad ≥ 3). **EC:** In het fase III onderzoek 309 werd diarree gemeld bij 54,2% van de patiënten behandeld met lenvatinib plus pembrolizumab (7,6% was graad ≥ 3). Dosisonderbreking, verlaging en stopzetting van lenvatinib kwam voor bij respectievelijk 10,6%, 11,1% en 1,2% van de patiënten. **Pediatriese patiënten:** Voor deze populatie zijn er geen klinische gegevens beschikbaar. **Andere speciale populaties:** *Ouderen:* **DTC:** Patiënten in de leeftijd van ≥ 75 jaar hadden meer kans op graad 3 of 4 hypertensie, proteïnurie, verminderde eetlust en dehydratie. **HCC:** Patiënten in de leeftijd van 75 jaar en ouder hadden meer kans op hypertensie, proteïnurie, verminderde eetlust, asthenie, dehydratie, duizeligheid, malaise, perifeer oedeem, pruritus en hepatische encefalopathie. Hepatische encefalopathie trad meer dan tweemaal zoveel op bij patiënten in de leeftijd van ≥ 75 jaar (17,2%) dan bij patiënten < 75 jaar (7,1%). Hepatische encefalopathie leek geassocieerd te zijn met ongunstige ziektekenmerken op baseline of met het gebruik van concomitante medicatie. De incidentie van arteriële trombo-embolische voorvallen was ook hoger bij deze leeftijdscategorie. **EC:** Patiënten in de leeftijd van 75 jaar en ouder hadden meer kans op urineweginfecties en hypertensie van graad ≥ 3 (verhoging van $\geq 10\%$ vergeleken met patiënten < 65 jaar). *Geslacht:* **DTC:** Vrouwen hadden een hogere incidentie van hypertensie (waaronder graad 3 of 4 hypertensie), proteïnurie en PPE, terwijl mannen een hogere incidentie hadden van een verminderde ejectionfractie en maag-darmperforatie en fistelvorming. **HCC:** Vrouwen hadden een hogere incidentie van hypertensie, vermoeidheid, QT-verlenging op ECG en alopecia. Mannen hadden een hogere incidentie (26,5%) van dysfonie dan vrouwen (12,3%), gewichtsverlies en verlaagde plaatjestelling. Voorvallen van leverfalen werden alleen bij mannelijke patiënten waargenomen. *Etnische afkomst:* **DTC:** Vergeleken met blanke patiënten hadden Aziatische patiënten een hogere ($\geq 10\%$ verschil) incidentie van perifeer oedeem, hypertensie, vermoeidheid, PPE, proteïnurie, stomatitis, trombocytopenie en myalgie, terwijl blanke patiënten een hogere incidentie hadden van diarree, verlaagd gewicht, nausea, braken, constipatie, asthenie, abdominale pijn, pijn in extremiteit en droge mond. Een groter deel van de Aziatische patiënten had een verminderde dosis lenvatinib in vergelijking met blanke patiënten; de mediane tijd tot de eerste vermindering van de dosis en de gemiddelde dagelijkse dosis was lager bij Aziatische dan bij blanke patiënten. **HCC:** Vergeleken met blanke patiënten hadden Aziatische patiënten een hogere

hepatische encefalopathie, acuut nierletsel, angst, asthenie, nausea, trombocytopenie en braken. **EC:** Vergeleken met blanke patiënten hadden Aziatische patiënten een hogere incidentie van anemie, malaise, verlaagde neutrofielentelling, stomatitis, verlaagde plaatjestelling, proteïnurie en PPE, terwijl blanke patiënten een hogere incidentie hadden van slijmvliesontsteking, buikpijn, diarree, urineweginfectie, gewichtsverlies, hypomagnesiëmie, duizeligheid, asthenie en vermoeidheid.

Hypertensie op baseline: DTC: Patiënten met hypertensie op baseline hadden een hogere incidentie van graad 3 of 4 hypertensie, proteïnurie, diarree en dehydratie, en kregen ernstigere gevallen van dehydratie, hypotensie, longembolie, maligne pleurale effusie, atriumfibrilleren en gastro-intestinale symptomen (abdominale pijn, diarree, braken). **Leverfunctiestoornis: DTC:** Patiënten met een leverfunctiestoornis op baseline hadden een hogere incidentie van hypertensie en PPE en een hogere incidentie van graad 3 of 4 hypertensie, asthenie, vermoeidheid en hypocalciëmie vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie. **HCC:** Patiënten met een Child-Pugh-score (CP-score) van 6 (ongeveer 20% van de patiënten in het REFLECT-onderzoek) hadden een hogere incidentie van verminderde eetlust, vermoeidheid, proteïnurie, hepatische encefalopathie en leverfalen in vergelijking met patiënten met een CP-score op baseline van 5. Voorvallen van levertoxiciteit en hemorragie traden ook op met een hogere incidentie bij patiënten met een CP-score van 6 in vergelijking met patiënten met een CP-score van 5. **Nierfunctiestoornis: DTC:** Patiënten met een nierfunctiestoornis op baseline hadden een hogere incidentie van graad 3 of 4 hypertensie, proteïnurie, vermoeidheid, stomatitis, perifeer oedeem, trombocytopenie, dehydratie, verlengd QT-interval, hypothyroïdie, hyponatriëmie, verhoogde concentratie thyreïdstimulerend hormoon in het bloed en pneumonie vergeleken met proefpersonen met een normale nierfunctie. Deze patiënten hadden ook een hogere incidentie van nierreacties en een trend naar een hogere incidentie van leverreacties. **HCC:** Patiënten met een nierfunctiestoornis op baseline hadden een hogere incidentie van vermoeidheid, hypothyroïdie, dehydratie, diarree, verminderde eetlust, proteïnurie en hepatische encefalopathie. Deze patiënten hadden ook een hogere incidentie van nierreacties en arteriële trombo-embolische voorvallen.

Patiënten met een lichaamsgewicht <60 kg: DTC: Patiënten met een laag lichaamsgewicht (<60 kg) hadden een hogere incidentie van PPE, proteïnurie, graad 3 of 4 hypocalciëmie en hyponatriëmie en een trend naar een hogere incidentie van graad 3 of 4 verminderde eetlust. **Melding van vermoedelijke bijwerkingen:** Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden

via: Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie

Galilealaan 5/03, B-1210 Brussel

Postbus 97, B-1000 Brussel Mado

Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** Eisai GmbH, Edmund-Rumpler-Straße 3, 60549 Frankfurt am Main, Duitsland, E-mail: medinfo_de@eisai.net **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** EU/1/15/1002/001 - EU/1/15/1002/002. **AFLEVERINGSWIJZE:** Geneesmiddel op medisch voorschrift. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:** 11/2021. Versie December 2021.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : LENVIMA 4 mg gélules - LENVIMA 10 mg gélules.
COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : LENVIMA 4 mg gélule contient 4 mg de lenvatinib (sous forme de mésilate). LENVIMA 10 mg gélule contient 10 mg de lenvatinib (sous forme de mésilate). **FORME PHARMACEUTIQUE :** Gélule. LENVIMA 4 mg gélules : Gélule ayant un corps rouge orangé et une coiffe rouge orangé d'environ 14,3 mm de longueur, portant les mentions « € » sur la coiffe et « LENV 4 mg » sur le corps imprimées à l'encre noire. LENVIMA 10 mg gélules : Gélule ayant un corps jaune et une coiffe rouge orangé d'environ 14,3 mm de longueur, portant les mentions « € » sur la coiffe et « LENV 10 mg » sur le corps imprimées à l'encre noire. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** LENVIMA en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié (papillaire, folliculaire, à cellules de Hürthle) localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif (IRA) et progressif. LENVIMA en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable qui n'ont pas reçu de traitement systémique antérieur. LENVIMA, en association au pembrolizumab, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou suite à une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine reçue quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Le traitement par LENVIMA doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux. Une prise en charge médicale optimale (c'est-à-dire un traitement ou une thérapie) des nausées, des vomissements et de la diarrhée doit être instaurée avant toute interruption du traitement par le lenvatinib ou réduction de la dose ; la toxicité gastro-intestinale doit être traitée activement afin de réduire le risque de développement d'une atteinte ou d'une insuffisance rénale. **Posologie :** En cas d'oubli d'une dose et si celle-ci ne peut pas être prise dans les 12 heures, cette dose doit être omise et la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. **Carcinome thyroïdien différencié (CTD) :** La dose quotidienne recommandée de lenvatinib est de 24 mg (deux gélules de 10 mg et une gélule de 4 mg) une fois par jour. Si nécessaire, la dose quotidienne doit être modifiée conformément aux recommandations relatives aux adaptations de la dose et à la gestion des toxicités. **Adaptations posologiques et arrêt du traitement pour le CTD :** La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une interruption, une adaptation de la dose ou l'arrêt du traitement par le lenvatinib. Les effets indésirables légers à modérés (par exemple de grade 1 ou 2) ne nécessitent généralement pas l'interruption du traitement par le lenvatinib, sauf s'ils sont intolérables pour le patient malgré une prise en charge optimale. En cas d'effets indésirables sévères (par exemple de grade 3) ou intolérables, le traitement par le lenvatinib doit être interrompu jusqu'à la régression de l'effet indésirable au grade 0 ou 1 ou à l'état initial. En cas de toxicités considérées comme étant liées au lenvatinib (voir tableau 4), après la résolution ou la régression d'un effet indésirable au grade 0 ou 1 ou à l'état initial, le traitement doit ensuite être repris à une dose de lenvatinib réduite, comme recommandé dans le tableau 1.

Tableau 1 Modifications de la dose quotidienne de lenvatinib recommandée chez les patients atteints de CTD

Palier de dose	Dose quotidienne	Nombre de gélules
Dose quotidienne recommandée	24 mg par voie orale une fois par jour	Deux gélules de 10 mg + une gélule de 4 mg
Première réduction de dose	20 mg par voie orale une fois par jour	Deux gélules de 10 mg
Deuxième réduction de dose	14 mg par voie orale une fois par jour	Une gélule de 10 mg + une gélule de 4 mg
Troisième réduction de dose	10 mg par voie orale une fois par jour ^a	Une gélule de 10 mg

Le traitement doit être arrêté en cas d'effets indésirables engageant le pronostic vital (par exemple de grade 4), à l'exception des anomalies des paramètres biologiques jugées comme n'engageant pas le pronostic vital, qui dans ce cas, doivent être gérées comme des effets indésirables sévères (par exemple de grade 3). **Carcinome hépatocellulaire :** La dose quotidienne recommandée de lenvatinib est de 8 mg (deux gélules de 4 mg) une fois par jour pour les patients dont le poids est < 60 kg et de 12 mg (trois gélules de 4 mg) une fois par jour pour les patients dont le poids est ≥ 60 kg. Les adaptations posologiques dépendent des toxicités observées et non des variations du poids au cours du

traitement. Si nécessaire, la dose quotidienne doit être modifiée conformément aux recommandations relatives aux adaptations de la dose et à la gestion des toxicités. *Adaptations posologiques et arrêt du traitement pour le CHC* : La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une interruption, une adaptation de la dose ou l'arrêt du traitement par le lenvatinib. Les effets indésirables légers à modérés (par exemple de grade 1 ou 2) ne nécessitent généralement pas l'interruption du traitement par le lenvatinib, sauf s'ils sont intolérables pour le patient malgré une prise en charge optimale. Pour les toxicités liées au lenvatinib, voir tableau 4. Les détails relatifs à la surveillance, à l'adaptation posologique et à l'arrêt du traitement figurent dans le tableau 2.

Tableau 2 Modifications de la dose quotidienne recommandée de lenvatinib chez les patients atteints de CHC

Dose initiale		Poids ≥ 60 kg 12 mg (trois gélules de 4 mg par voie orale une fois par jour)	Poids < 60 kg 8 mg (deux gélules de 4 mg par voie orale une fois par jour)
Toxicités persistantes et intolérables de grade 2 ou 3^a			
Effet indésirable	Modification	Dose adaptée^b (poids ≥ 60 kg)	Dose adaptée^b (poids < 60 kg)
Première occurrence ^c	Arrêter jusqu'à résolution au grade 0 ou 1 ou à l'état initial ^d	8 mg (deux gélules de 4 mg) par voie orale une fois par jour	4 mg (une gélule de 4 mg) par voie orale une fois par jour
Deuxième occurrence (même effet ou nouvel effet)	Arrêter jusqu'à résolution au grade 0 ou 1 ou à l'état initial ^d	4 mg (une gélule de 4 mg) par voie orale une fois par jour	4 mg (une gélule de 4 mg) par voie orale tous les deux jours
Troisième occurrence (même effet ou nouvel effet)	Arrêter jusqu'à résolution au grade 0 ou 1 ou à l'état initial ^d	4 mg (une gélule de 4 mg) par voie orale tous les deux jours	Arrêter

Toxicités engageant le pronostic vital (grade 4) : Arrêter^e

- Traiter la nausée, les vomissements ou la diarrhée avant d'interrompre ou de réduire la dose.
- Réduire la dose progressivement en fonction de la dose précédente (12 mg, 8 mg, 4 mg ou 4 mg tous les deux jours).
- Toxicité hématologique or protéinurie : aucune adaptation de la dose nécessaire pour la première occurrence.
- Pour la toxicité hématologique, l'administration peut reprendre dès la résolution au grade 2; pour la protéinurie, reprendre l'administration dès la résolution à moins de 2 g/24 heures.
- À l'exception des anomalies biologiques considérées comme n'engageant pas le pronostic vital, qui peuvent être gérées comme des effets de grade 3.

Les grades sont basés sur les Critères communs de terminologie pour les événements indésirables (CTCAE) du National Cancer Institute (NCI). *Cancer de l'endomètre (CE)* : La dose recommandée de LENVIMA est de 20 mg par voie orale une fois par jour, en association avec le pembrolizumab, soit 200 mg toutes les 3 semaines, soit 400 mg toutes les 6 semaines, administré en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes, jusqu'à la survenue d'une toxicité innacceptable ou la progression de la maladie. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du pembrolizumab pour des informations posologiques supplémentaires. *Adaptations posologiques et arrêt du traitement pour le CE* : Pour les toxicités liées au lenvatinib, voir tableau 4. Lorsque LENVIMA est administré en association avec le pembrolizumab, interrompre ou arrêter le traitement, ou réduire la dose de LENVIMA le cas échéant (voir tableau 3). Il convient de suspendre ou d'arrêter le traitement par le pembrolizumab conformément aux instructions figurant dans le RCP du pembrolizumab. Aucune réduction de dose n'est recommandée pour le pembrolizumab.

Tableau 3 Modifications de la dose quotidienne recommandée de lenvatinib chez les patients atteints de CE^a		
Dose initiale en association avec le pembrolizumab		20 mg par voie orale une fois par jour (deux gélules de 10 mg)
Toxicités persistantes et intolérables de grade 2 ou 3		
Effet indésirable	Modification	Dose adaptée
Première occurrence ^c	Arrêter jusqu'à résolution/régression au grade 0 ou 1 ou à l'état initial	14 mg par voie orale une fois par jour (une gélule de 10 mg + une gélule de 4 mg)
Deuxième occurrence (même effet ou nouvel effet)	Arrêter jusqu'à résolution/régression au grade 0 ou 1 ou à l'état initial	10 mg par voie orale une fois par jour (une gélule de 10 mg)
Troisième occurrence (même effet ou nouvel effet)	Arrêter jusqu'à résolution/régression au grade 0 ou 1 ou à l'état initial	8 mg par voie orale une fois par jour (deux gélules de 4 mg)
Toxicités engageant le pronostic vital (grade 4) : Arrêter le traitement^b		
<p>a. Les données sont limitées pour les doses inférieures à 8 mg.</p> <p>b. Le traitement doit être arrêté en cas d'effets indésirables engageant le pronostic vital (par exemple de grade 4), à l'exception des anomalies des paramètres biologiques jugées comme n'engageant pas le pronostic vital, qui dans ce cas, doivent être gérées comme des effets indésirables sévères (par exemple de grade 3).</p>		

Tableau 4 Effets indésirables nécessitant une modification de la dose de lenvatinib			
Effet indésirable	Sévérité	Action	Réduction de dose et reprise du traitement par le lenvatinib
Hypertension artérielle	Grade 3 (malgré un traitement antihypertenseur optimal)	Interrompre le traitement.	Résolution au grade 0, 1 ou 2.
	Grade 4	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.
Protéinurie	≥ 2 g/24 heures	Interrompre le traitement.	Résolution à moins de 2 g/24 heures.
Syndrome néphrotique	-----	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.
Altération de la fonction rénale ou insuffisance rénale	Grade 3	Interrompre le traitement.	Résolution au grade 0 ou 1 ou à l'état initial.
	Grade 4	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.
Altération de la fonction cardiaque	Grade 3	Interrompre le traitement.	Résolution au grade 0 ou 1 ou à l'état initial.
	Grade 4	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)/syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR)	Tout grade	Interrompre le traitement.	Envisager la reprise du traitement à dose réduite en cas de résolution au grade 0 ou 1.
Hépatotoxicité	Grade 3	Interrompre le traitement.	Résolution au grade 0 ou 1 ou à l'état initial.
	Grade 4	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.
Événements thromboemboliques artériels	Tout grade	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.
Événements hémorragiques	Grade 3	Interrompre le traitement.	Résolution au grade 0 ou 1
	Grade 4	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.
Perforation gastro-intestinale ou fistule	Grade 3	Interrompre le traitement.	Résolution au grade 0 ou 1 ou à l'état initial.
	Grade 4	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.
Fistule non gastro-intestinale	Grade 4	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.
Allongement de l'intervalle QT	> 500 ms	Interrompre le traitement.	Résolution à < 480 ms ou à la valeur initiale.
Diarrhée	Grade 3	Interrompre le traitement.	Résolution au grade 0 ou 1 ou à l'état initial.
	Grade 4 (malgré un traitement médical)	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.

Populations particulière : CTD : Les patients âgés de 75 ans et plus, les patients asiatiques, les patients présentant des comorbidités (telles qu'une hypertension artérielle et une insuffisance hépatique ou rénale) ou les patients dont le poids est inférieur à 60 kg semblent présenter une moindre tolérance au lenvatinib. Le traitement doit être instauré à la dose recommandée de 24 mg chez tous les patients à l'exception de ceux qui présentent une insuffisance hépatique ou rénale sévère. La posologie initiale doit ensuite être adaptée en fonction de la tolérance individuelle. **CHC :** les patients âgés de 75 ans et plus de race blanche ou de sexe féminin ou ceux présentant initialement une insuffisance hépatique plus sévère (score de Child-Pugh de 6 au lieu de 5) semblent avoir une tolérance réduite au lenvatinib. Les patients atteints de CHC autres que ceux présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère ou d'une insuffisance rénale sévère doivent débiter le traitement à la dose initiale recommandée de 8 mg (deux gélules de 4 mg) pour un poids < 60 kg et de 12 mg (trois gélules de 4 mg) pour un poids de ≥ 60 kg. D'autres adaptations posologiques peuvent être nécessaires en fonction de la tolérance individuelle. **Hypertension artérielle :** La pression artérielle doit être bien équilibrée avant le traitement par le lenvatinib et doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement. **Insuffisance hépatique : CTD :** Sur la base de la fonction hépatique, aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B). La dose initiale recommandée est de 14 mg une fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C). D'autres adaptations posologiques peuvent être nécessaires en fonction de la tolérance individuelle. **CHC :** Dans la population de patients inclus dans l'étude portant sur le CHC, aucune adaptation posologique n'a été

nécessaire sur la base de la fonction hépatique chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A). Les données disponibles sont très limitées et ne suffisent pas pour permettre une recommandation posologique pour les patients atteints de CHC et présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B). Une surveillance étroite de la sécurité globale est recommandée chez ces patients. Le lenvatinib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) ; son utilisation n'est donc pas recommandée chez ces patients. **CE :** Les données relatives à l'association de lenvatinib et de pembrolizumab chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique sont limitées. Aucune adaptation de la dose initiale de l'association n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B). Chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), la dose initiale recommandée de lenvatinib est de 10 mg une fois par jour. Veuillez vous référer au RCP du pembrolizumab pour l'utilisation chez les patientes présentant une insuffisance hépatique. D'autres adaptations posologiques peuvent être nécessaires en fonction de la tolérance individuelle. **Insuffisance rénale :** **CTD :** Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. La dose initiale recommandée est de 14 mg une fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. D'autres adaptations posologiques peuvent être nécessaires en fonction de la tolérance individuelle. Il n'a pas été mené d'études chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale ; par conséquent, l'utilisation du lenvatinib chez ces patients n'est pas recommandée. **CHC :** Aucune adaptation de dose n'est nécessaire sur la base de la fonction rénale chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère ou modérée. Les données disponibles ne permettent pas une recommandation posologique pour les patients atteints de CHC et présentant une insuffisance rénale sévère. **CE :** Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. La dose initiale recommandée est de 10 mg de lenvatinib une fois par jour chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale sévère. Veuillez vous référer au RCP du pembrolizumab pour l'utilisation chez les patientes présentant une insuffisance rénale. D'autres adaptations posologiques peuvent être nécessaires en fonction de la tolérance individuelle. Il n'a pas été mené d'études chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale terminale ; par conséquent, l'utilisation du lenvatinib chez ces patientes n'est pas recommandée. **Sujets âgés :** Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire en fonction de l'âge. Les données concernant l'utilisation chez les patients âgés de 75 ans et plus sont limitées. **Population pédiatrique :** Le lenvatinib ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 2 ans en raison de signaux de sécurité identifiés dans les études chez l'animal. La sécurité et l'efficacité du lenvatinib chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Origine ethnique :** Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire en fonction de l'origine ethnique. Les données concernant l'utilisation chez les patients d'origine ethnique autres que caucasienne ou asiatique sont limitées. **Mode d'administration :** Voie orale. Les gélules doivent être prises à peu près à la même heure chaque jour, au cours ou en dehors des repas. Elles doivent être avalées entières avec de l'eau. Les aidants ne doivent pas ouvrir la gélule afin d'éviter tout contact répété avec le contenu de la gélule. Les gélules de lenvatinib peuvent également être mélangées sans être cassées ou écrasées à une cuillère à soupe d'eau ou de jus de pomme dans un petit verre pour produire une suspension. Laisser les gélules dans le liquide pendant au moins 10 minutes, puis remuer pendant au moins 3 minutes pour permettre la dissolution de leur enveloppe. Avaler ensuite la suspension. Après avoir bu, la même quantité d'eau ou de jus de pomme (une cuillère à soupe) doit être ajoutée au verre. Faire tourner le mélange plusieurs fois, puis avaler. Pour une utilisation en association avec le pembrolizumab, se référer au RCP du pembrolizumab.

CONTRE-INDICATIONS : Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Allaitement. **EFFETS INDESIRABLES :** **Résumé du profil de sécurité :** **CTD :** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (survenus chez ≥ 30 % des patients) sont : hypertension (68,6 %), diarrhée (62,8 %), diminution de l'appétit (51,5 %), perte de poids (49,1 %), fatigue (45,8 %), nausées (44,5 %), protéinurie (36,9 %), stomatite (35,8 %), vomissements (34,5 %), dysphonie (34,1 %), céphalées (34,1 %) et érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP) (32,7 %). L'hypertension et la protéinurie ont tendance à survenir en début de traitement par le lenvatinib. Dans la majorité des cas, les effets indésirables de grades 3 et 4 ont été observés pendant les six premiers mois de traitement, à l'exception de la diarrhée, qui survenait pendant tout le traitement, et de la perte de poids, qui avait tendance à être cumulative. Les effets indésirables sévères les plus importants étaient : insuffisance rénale et diminution de la fonction rénale (2,4 %), événements thromboemboliques artériels (3,9 %) (dont accident vasculaire cérébral (1,1 %), accident

ischémique transitoire (0,7 %) et infarctus du myocarde (0,9 %), insuffisance cardiaque (0,7 %), hémorragie tumorale intracrânienne (0,7 %), SEPR/SLPR (0,2 %), insuffisance hépatique (0,2 %). Chez 452 patients présentant un CDT réfractaire à l'IRA, une réduction de la dose et l'arrêt du traitement ont été les mesures prises en raison d'un effet indésirable chez 63,1 % et 19,5 % des patients respectivement. Les effets indésirables les plus fréquents (chez ≥ 5 % des patients) ayant entraîné des réductions de dose étaient : hypertension, protéinurie, diarrhée, fatigue, EPP, perte de poids et diminution de l'appétit. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt du traitement par le lenvatinib étaient : protéinurie, asthénie, hypertension, accident vasculaire cérébral, diarrhée et embolie pulmonaire. **CHC** : Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (survenus chez ≥ 30 % des patients) sont : hypertension (44,0 %), diarrhée (38,1 %), diminution de l'appétit (34,9 %), fatigue (30,6 %) et perte de poids (30,4 %). Les effets indésirables sévères les plus importants ont été : insuffisance hépatique (2,8 %), encéphalopathie hépatique (4,6 %), hémorragie de varices œsophagiennes (1,4 %), hémorragie cérébrale (0,6 %), événements thromboemboliques artériels (2,0 %), notamment infarctus du myocarde (0,8 %), infarctus cérébral (0,4 %) et accident vasculaire cérébral (0,4 %), et insuffisance rénale/troubles rénaux (1,4 %). Une diminution de la numération des neutrophiles a été observée avec le lenvatinib à une incidence plus élevée chez les patients atteints de CHC (8,7 %) que chez les patients présentant un autre type de tumeur (1,4 %). Cette diminution n'a pas été associée à une infection, un sepsis ou une péritonite bactérienne. Chez 496 patients atteints de CHC, la modification de la dose (interruption ou réduction) et l'arrêt du traitement ont été les mesures prises en réponse à un effet indésirable chez 62,3 % et 20,2 % des patients respectivement. Les effets indésirables qui ont le plus souvent conduit à des modifications de la dose (chez ≥ 5 % des patients) ont été : diminution de l'appétit, diarrhée, protéinurie, hypertension, fatigue, EPP et diminution de la numération plaquettaire. Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné un arrêt du traitement par lenvatinib ont été l'encéphalopathie hépatique, la fatigue, l'augmentation de la bilirubinémie, la protéinurie et l'insuffisance hépatique. **CE** : La sécurité du lenvatinib en association avec le pembrolizumab a été évaluée chez 530 patientes atteintes de CE avancé traitées par lenvatinib 20 mg une fois par jour et pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (survenus chez ≥ 20 % des patientes) ont été : hypertension (63 %), diarrhée (57 %), hypothyroïdie (56 %), nausées (51 %), diminution de l'appétit (47 %), vomissements (39 %), fatigue (38 %), perte de poids (35 %), arthralgies (33 %), protéinurie (29 %), constipation (27 %), céphalées (27 %), infection urinaire (27 %), dysphonie (25 %), douleurs abdominales (23 %), asthénie (23 %), érythrodysesthésie palmo plantaire (23 %), stomatite (23 %), anémie (22 %) et hypomagnésémie (20 %). Les effets indésirables sévères (grade ≥ 3) les plus fréquents (survenus chez ≥ 5 % des patientes) ont été : hypertension (37,2 %), perte de poids (9,1 %), diarrhée (8,1 %), augmentation de la lipase (7,7 %), diminution de l'appétit (6,4 %), asthénie (6 %), fatigue (6 %), hypokaliémie (5,7 %), anémie (5,3 %) et protéinurie (5,1 %). L'arrêt du lenvatinib et l'arrêt de l'association du lenvatinib avec le pembrolizumab en raison d'un effet indésirable sont survenus respectivement chez 30,6 % et 15,3 % des patientes. Les effets indésirables les plus fréquents (survenus chez ≥ 1 % des patientes) conduisant à un arrêt du lenvatinib ont été : hypertension (1,9 %), diarrhée (1,3 %), asthénie (1,3 %), diminution de l'appétit (1,3 %), protéinurie (1,3 %) et perte de poids (1,1 %). Une interruption du traitement par le lenvatinib en raison d'un effet indésirable est survenue chez 63,2 % des patientes. Une interruption du traitement par le lenvatinib et le pembrolizumab en raison d'un effet indésirable est survenue chez 34,3 % des patientes. Les effets indésirables les plus fréquents (survenus chez ≥ 5 % des patientes) conduisant à une interruption du lenvatinib ont été : hypertension (12,6 %), diarrhée (11,5 %), protéinurie (7,2 %), vomissements (7 %), fatigue (5,7 %) et diminution de l'appétit (5,7 %). Une réduction de dose du lenvatinib en raison d'effets indésirables est survenue chez 67,0 % des patientes. Les effets indésirables les plus fréquents (survenus chez ≥ 5 % des patientes) conduisant à une réduction de dose de lenvatinib ont été : hypertension (16,2 %), diarrhée (12,5 %), érythrodysesthésie palmo plantaire (9,1 %), fatigue (8,7 %), protéinurie (7,7 %) diminution de l'appétit (6,6 %), nausées (5,5 %), asthénie (5,1 %) et perte de poids (5,1 %). **Liste des effets indésirables** : Le profil de sécurité du lenvatinib en monothérapie est fondé sur les données recueillies chez 452 patients souffrant de CTD et 496 patients souffrant de CHC, ce qui a permis de caractériser uniquement les effets indésirables fréquents chez les patients souffrant de CTD et de CHC. Les effets indésirables présentés dans cette rubrique sont fondés sur les données de sécurité recueillies à la fois chez les patients souffrant de CTD et chez les patients souffrant de CHC.

présente les catégories de fréquence des effets indésirables observés dans les études cliniques dans le CTD, le CHC et CE et rapportés après la mise sur le marché du lenvatinib. La catégorie de fréquence de l'effet indésirable représente l'estimation la plus prudente de la fréquence dans les deux populations. Les effets indésirables connus du lenvatinib, ou de chacun des traitements associés, peuvent survenir lorsque ces traitements sont combinés, même si ces effets n'ont pas été rapportés au cours des études cliniques menées avec ces associations. Pour toute information de sécurité complémentaire quand le lenvatinib est administré en association, se référer au RCP du traitement associé (pembrolizumab). Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), Très rare ($< 1/10\ 000$), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Lenvatinib en monothérapie : *Infections et infestations* : Très fréquent : infection urinaire. Peu fréquent : abcès périnéal. *Affections hématologiques et du système lymphatique* : Très fréquent : thrombopénie, lymphopénie, leucopénie, neutropénie. Peu fréquent : infarctus splénique. *Affections endocriniennes* : Très fréquent : hypothyroïdie, augmentation de la THS sanguine. *Troubles du métabolisme et de la nutrition* : Très fréquent : hypocalcémie, hypokaliémie, hypercholestérolémie, hypomagnésémie, perte de poids, diminution de l'appétit. Fréquent : déshydratation. *Affections psychiatriques* : Très fréquent : insomnie. *Affections du système nerveux* : Très fréquent : sensations vertigineuses, céphalées, dysgueusie. Fréquent : accident vasculaire cérébral. Peu fréquent : syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, monoparésie, accident ischémique transitoire. *Affections cardiaques* : Fréquent : infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, prolongement de l'intervalle QT, diminution de la fraction d'éjection. *Affections vasculaires* : Très fréquent : hémorragie, hypertension, hypotension. Fréquence indéterminée : anévrismes et dissections artérielles. *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : Très fréquent : dysphonie. Fréquent : embolie pulmonaire. Peu fréquent : pneumothorax. *Affections gastro-intestinales* : Très fréquent : diarrhée, douleurs gastro-intestinales et abdominales, vomissements, nausées, inflammation buccale, douleur buccale, constipation, dyspepsie, sécheresse buccale, augmentation de la lipase, augmentation de l'amylase. Fréquent : fistule anale, flatulences. Peu fréquent : pancréatite. *Affections hépatobiliaires* : Très fréquent : augmentation de la bilirubinémie, hypoalbuminémie, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la gamma-glutamyltransférase. Fréquent : insuffisance hépatique, encéphalopathie hépatique, fonction hépatique anormale, cholécystite. Peu fréquent : atteinte hépatocellulaire/hépatite. *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* : Très fréquent : érythro-dysesthésie palmo-plantaire, eruption cutanée, alopecie. Fréquent : hyperkératose. *Affections musculo-squelettiques et systémiques* : Très fréquent : dorsalgie, arthralgies, myalgies, extrémités douloureuses, douleur musculo-squelettique. Peu fréquent : ostéonécrose de la mâchoire. *Affections du rein et des voies urinaires* : Très fréquent : protéinurie, augmentation de la créatininémie. Fréquent : insuffisance rénale, diminution de la fonction rénale, augmentation de l'urée urée sanguine. Peu fréquent : syndrome néphrotique. *Troubles généraux et anomalies au site d'administration* : Très fréquent : fatigue, asthénie, œdème périphérique. Fréquent : malaise. Peu fréquent : retard de cicatrisation. Fréquence indéterminée : fistule non gastro-intestinale.

Lenvatinib en association avec le pembrolizumab : *Infections et infestations* : Très fréquent : infection urinaire. Peu fréquent : abcès périnéal. *Affections hématologiques et du système lymphatique* : Très fréquent : thrombopénie, lymphopénie, leucopénie, neutropénie, anémie. *Affections endocriniennes* : Très fréquent : hypothyroïdie, augmentation de la TSH sanguine, hyperthyroïdie. *Troubles du métabolisme et de la nutrition* : Très fréquent : hypocalcémie, hypokaliémie, hypercholestérolémie, hypomagnésémie, perte de poids, diminution de l'appétit. Fréquent : déshydratation. *Affections psychiatriques* : Fréquent : insomnie. *Affections du système nerveux* : Très fréquent : sensations vertigineuses, céphalées, dysgueusie. Peu fréquent : syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, accident vasculaire cérébral, monoparésie, accident ischémique transitoire. *Affections cardiaques* : Fréquent : prolongement de l'intervalle QT. Peu fréquent : infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, diminution de la fraction d'éjection. *Affections vasculaires* : Très fréquent : hémorragie, hypertension. Fréquent : hypotension. *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : Très fréquent : dysphonie. Fréquent : embolie pulmonaire. Peu fréquent : pneumothorax. *Affections gastro-intestinales* : Très fréquent : diarrhée, douleurs gastro-intestinales et abdominales,

dyspepsie. Peu fréquent : fistule anale. *Affections hépatobiliaires* : Très fréquent : augmentation de la bilirubinémie, hypoalbuminémie, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la phosphate alcaline sanguine. Fréquent : cholécystite, fonction hépatique anormale, augmentation de la gamma-gluamyltransférase. Peu fréquent : insuffisance hépatique, encéphalopathie hépatique, atteinte hépatocellulaire/hépatite. *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* : Très fréquent : érythro-dysesthésie palmo-plantaire, éruption cutanée. Fréquent : Alopécie. Peu fréquent : hyperkératose. *Affections musculo-squelettiques et systémiques* : Très fréquent : dorsalgie, arthralgies, myalgies, extrémités douloureuses. Fréquent : douleur musculo-squelettique. *Affections du rein et des voies urinaires* : Très fréquent : protéinurie, augmentation de l'urée sanguine. Fréquent : insuffisance rénale. Peu fréquent : diminution de la fonction rénale, augmentation de la créatininémie. *Troubles généraux et anomalies au site d'administration* : Très fréquent : fatigue, asthénie, œdème périphérique. Fréquent : malaise. Peu fréquent : retard de cicatrisation. **Effets indésirables sélectionnés** : *Hypertension artérielle* : **CTD** : Dans l'étude pivot de phase III SELECT, des événements d'hypertension (incluant hypertension, crise hypertensive, augmentation de la pression artérielle diastolique et augmentation de la pression artérielle) ont été rapportés chez 72,8 % des patients traités par le lenvatinib et 16,0 % des patients recevant le placebo. Le délai médian d'apparition chez les patients traités par le lenvatinib était de 16 jours. Des effets indésirables de grade ≥ 3 (dont un de grade 4) sont survenus chez 44,4 % des patients traités par le lenvatinib *versus* 3,8 % des patients recevant le placebo. Dans la majorité des cas, ces événements ont régressé ou se sont résolus après une interruption du traitement ou une réduction de la dose (chez 13,0 % et 13,4 % des patients respectivement). Chez 1,1 % des patients, l'hypertension a entraîné l'arrêt définitif du traitement. **CHC** : Dans l'étude de phase III RELFECT, une hypertension (incluant hypertension, augmentation de la pression artérielle, augmentation de la pression diastolique et hypertension orthostatique) a été rapportée chez 44,5 % des patients traités par lenvatinib et une hypertension de grade 3 est survenue chez 23,5 % des patients. Le délai médian d'apparition a été de 26 jours. Dans la majorité des cas, l'évolution a été la récupération ou la résolution après une interruption du traitement ou une réduction de la dose (3,6 % et 3,4 % des patients respectivement). Chez un patient (0,2 %) l'hypertension a entraîné l'arrêt du traitement par lenvatinib. **CE** : Dans l'étude de phase III 309, une hypertension a été rapportée chez 65 % des patientes dans le groupe lenvatinib plus pembrolizumab. Des effets indésirables de grade ≥ 3 sont survenus chez 38,4 % des patientes du groupe lenvatinib plus pembrolizumab. Le délai médian d'apparition dans le groupe lenvatinib plus pembrolizumab était de 15 jours. L'interruption du traitement, la réduction de la dose et l'arrêt du traitement par le lenvatinib sont survenus chez 11,6 %, 17,7 % et 2,0 % des patientes respectivement. *Protéinurie* : **CTD** : Dans l'étude pivot de phase III SELECT, une protéinurie a été rapportée chez 33,7 % des patients traités par le lenvatinib et 3,1 % des patients recevant le placebo. Le délai médian d'apparition a été de 6,7 semaines. Des effets indésirables de grade 3 sont survenus chez 10,7 % des patients traités par le lenvatinib et chez aucun patient recevant le placebo. Dans la majorité des cas, l'évolution a été la récupération ou la résolution après une interruption du traitement ou une réduction de la dose (chez 16,9 % et 10,7 % des patients respectivement). La protéinurie a entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 0,8 % des patients. **CHC** : Dans l'étude de phase III REFLECT, une protéinurie a été rapportée chez 26,3 % des patients traités par lenvatinib dont une protéinurie de grade 3 chez 5,9 % des patients. Le délai médian d'apparition a été de 6,1 semaines. Dans la majorité des cas, l'évolution a été la récupération ou la résolution après une interruption du traitement ou une réduction de la dose (chez 6,9 % et 2,5 % des patients respectivement). La protéinurie a entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 0,6 % des patients. **CE** : Dans l'étude de phase III 309, une protéinurie a été rapportée chez 29,6 % des patientes traitées par le lenvatinib plus pembrolizumab dont une protéinurie de grade ≥ 3 chez 5,4 % des patientes. Le délai médian d'apparition était de 34,5 jours. L'interruption du traitement, la réduction de la dose et l'arrêt du traitement par le lenvatinib sont survenus chez 6,2 %, 7,9 % et 1,2 % des patientes respectivement. *Insuffisance rénale et atteinte rénale* : **CTD** : Dans l'étude pivot de phase III SELECT, 5,0 % des patients ont développé une insuffisance rénale et 1,9 % une atteinte rénale (3,1% des patients ont présenté un événement d'insuffisance rénale ou d'atteinte rénale de grade ≥ 3). Dans le groupe recevant le placebo, 0,8 % des patients ont développé une insuffisance rénale ou une atteinte rénale (grade ≥ 3 dans 0,8 % des cas). **CHC** : Dans l'étude de phase III RELFECT, 7,1 % des patients traités par lenvatinib ont développé une insuffisance rénale/un trouble rénal. Des effets de grade 3 ou plus

trouble rénal. Des effets de grade ≥ 3 sont survenus chez 4,2 % des patientes. Le délai médian d'apparition était de 86,0 jours. L'interruption du traitement, la réduction de la dose et l'arrêt du traitement par le lenvatinib sont survenus chez 3,0 %, 1,7 % et 1,2 % des patientes respectivement.

Altération de la fonction cardiaque : **CTD :** Dans l'étude pivot de phase III SELECT, des cas de diminution de la fraction d'éjection/d'insuffisance cardiaque ont été rapportés chez 6,5 % des patients du groupe traité par le lenvatinib (grade ≥ 3 dans 1,5 % des cas) et 2,3 % des patients du groupe recevant le placebo (aucun cas n'était de grade ≥ 3). **CHC :** Dans l'étude de phase III RELFECT, une altération de la fonction cardiaque (incluant insuffisance cardiaque congestive, choc cardiogénique et insuffisance cardiopulmonaire) a été rapportée chez 0,6 % des patients (0,4 % étaient de grade ≥ 3) dans le groupe traité par lenvatinib. **CE :** Dans l'étude de phase III 309, une altération de la fonction cardiaque a été rapportée chez 1,0 % des patientes traitées par le lenvatinib plus pembrolizumab dont une altération de la fonction cardiaque de grade ≥ 3 chez 0,5 % des patientes. Le délai médian d'apparition était de 112,0 jours. La réduction de la dose et l'arrêt du traitement par le lenvatinib sont chacun survenus chez 0,2 % des patientes.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)/Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) : **CTD :** Dans l'étude pivot de phase III SELECT, un événement de SEPR (grade 2) a été rapporté dans le groupe traité par le lenvatinib et il n'a pas été rapporté de cas dans le groupe recevant le placebo. **CHC :** Dans l'étude de phase III REFLECT, un cas de SEPR (grade 2) a été rapporté dans le groupe traité par lenvatinib. Parmi les 1 823 patients traités par le lenvatinib en monothérapie dans les études cliniques, 5 cas de SEPR (0,3 %) (dont 0,2% de grade 3 ou 4) ont été observés, qui se sont tous résolus après l'interruption du traitement et/ou une réduction de la dose ou l'arrêt définitif du traitement. **CE :** Dans l'étude de phase III 309, un événement de SEPR (grade 1) a été rapporté dans le groupe traité par lenvatinib plus pembrolizumab, conduisant à l'interruption du lenvatinib a été interrompu.

Hépatotoxicité : **CTD :** Dans l'étude pivot de phase III SELECT, les effets indésirables hépatiques les plus fréquemment rapportés ont été une hypoalbuminémie (lenvatinib 9,6 % versus placebo 1,5 %) et des élévations des enzymes hépatiques, incluant des augmentations de l'alanine aminotransférase (lenvatinib 7,7 % versus placebo 0 %), de l'aspartate aminotransférase (lenvatinib 6,9 % versus placebo 1,5 %) et de la bilirubinémie (lenvatinib 1,9 % versus placebo 0 %). Le délai médian d'apparition des effets indésirables hépatiques chez les patients traités par le lenvatinib était de 12,1 semaines. Des effets indésirables hépatiques de grade ≥ 3 (dont un cas d'insuffisance hépatique de grade 5) sont survenus chez 5,4 % des patients traités par le lenvatinib versus 0,8 % des patients recevant le placebo. Des effets indésirables hépatiques ont entraîné des interruptions du traitement et des réductions de dose chez respectivement 4,6 % et 2,7 % des patients et l'arrêt définitif du traitement chez 0,4 % des patients. Chez les 1 166 patients traités par le lenvatinib, il a été observé 3 cas (0,3 %) d'insuffisance hépatique, tous d'issue fatale. Un cas est survenu chez un patient qui ne présentait pas de métastases hépatiques. Il a également été rapporté un cas d'hépatite aiguë chez un patient qui ne présentait pas de métastases hépatiques. **CHC :** Dans l'étude de phase III REFLECT, les effets indésirables hépatotoxiques les plus fréquemment rapportés ont été : augmentation de la bilirubinémie (14,9 %), 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 indésirables hépatotoxiques était de 6,4 semaines. Des effets hépatotoxiques de grade ≥ 3 sont survenus chez 26,1 % des patients traités par lenvatinib. Une insuffisance hépatique (fatale chez 12 patients) est survenue chez 3,6 % des patients (grade ≥ 3 dans tous les cas). Une encéphalopathie hépatique (fatale chez 4 patients) est survenue chez 8,4 % des patients (5,5 % de grade ≥ 3). Dix-sept (3,6 %) décès dus à des événements hépatotoxiques ont été rapportés dans le bras lenvatinib et 4 (0,8 %) décès dans le bras sorafénib. Les effets indésirables hépatotoxiques ont entraîné des interruptions du traitement et des réductions de dose chez 12,2 % et 7,4 % des patients traités par lenvatinib respectivement, ainsi qu'un arrêt définitif du traitement chez 5,5 % des patients. Dans toutes les études cliniques dans lesquelles 1 327 patients ont reçu le lenvatinib en monothérapie dans des indications autres que le CHC, une insuffisance hépatique (fatale dans certains cas) a été rapportée chez 4 patients (0,3 %), une lésion hépatique chez 2 patients (0,2 %), une hépatite aiguë chez 2 patients (0,2 %) et une lésion hépatocellulaire chez 1 patient (0,1 %). **CE :** Dans l'étude de phase III 309, une hépatotoxicité a été rapportée chez 33,7 % des patientes traitées par le lenvatinib plus pembrolizumab dont une hépatotoxicité de grade ≥ 3 chez

des patientes respectivement. **Événements thromboemboliques artériels** : **CTD** : Dans l'étude pivot de phase III SELECT, des événements thromboemboliques artériels ont été rapportés chez 5,4 % des patients traités par le lenvatinib et 2,3 % des patients recevant le placebo. **CHC** : Dans l'étude de phase III REFLECT, des événements thromboemboliques artériels ont été rapportés chez 2,3 % des patients traités par lenvatinib. Parmi les 1 823 patients traités par le lenvatinib en monothérapie dans les études cliniques, il a été rapporté 10 cas (0,45 %) d'événements thromboemboliques artériels d'issue fatale (5 cas d'infarctus du myocarde et 5 cas d'accident vasculaire cérébral). **CE** : Dans l'étude de phase III 309, des thromboembolies artérielles ont été rapportées chez 3,7 % des patientes traitées par le lenvatinib plus pembrolizumab dont des thromboembolies artérielles de grade ≥ 3 chez 2,2 % des patientes. Le délai médian d'apparition était de 59,0 jours. L'interruption et l'arrêt du traitement par le lenvatinib sont survenus chez 0,2 % et 2,0 % des patientes respectivement.

Événements hémorragiques : **CTD** : Dans l'étude pivot de phase III SELECT, des événements hémorragiques ont été rapportés chez 34,9 % des patients traités par le lenvatinib (de grade ≥ 3 dans 1,9 % des cas) *versus* 18,3 % des patients recevant le placebo (de grade ≥ 3 dans 3,1 % des cas). Les effets indésirables survenus avec une incidence $\geq 0,75$ % par rapport au placebo étaient : épistaxis (11,9 %), hématurie (6,5 %), contusion (4,6 %), saignement gingival (2,3 %), hématochésie (2,3 %), hémorragie rectale (1,5 %), hématome (1,1 %), hémorragie hémorroïdale (1,1 %), hémorragie laryngée (1,1 %), pétéchies (1,1 %) et hémorragie tumorale intracrânienne (0,8 %). Dans cette étude, il a été rapporté un cas d'hémorragie intracrânienne d'issue fatale chez les 16 patients qui recevaient le lenvatinib et qui présentaient des métastases cérébrales lors de l'inclusion. Le délai médian de la première apparition d'événements hémorragiques chez les patients traités par le lenvatinib était de 10,1 semaines. Il n'a pas été observé de différences entre les patients recevant le lenvatinib et le placebo dans l'incidence d'effets indésirables graves (3,4 % *versus* 3,8 %), d'effets indésirables entraînant la sortie prématurée de l'étude (1,1 % *versus* 1,5 %) ou d'effets indésirables nécessitant une interruption du traitement (3,4 % *versus* 3,8 %) ou une réduction de la dose (0,4 % *versus* 0 %). **CHC** : Dans l'étude de phase III REFLECT, une hémorragie a été rapportée chez 24,6 % des patients et 5,0 % des cas ont été de grade ≥ 3 . Des effets de grade 3 sont survenus chez 3,4 % des patients, des effets de grade 4 chez 0,2 % des patients, et 7 patients (1,5 %) ont eu un effet de grade 5 (fatal), incluant l'hémorragie cérébrale, l'hémorragie gastro-intestinale haute, l'hémorragie intestinale et l'hémorragie tumorale. Le délai médian de la première apparition était de 11,9 semaines. Un événement hémorragique a entraîné une interruption du traitement ou une réduction de la dose chez 3,2 % et 0,8 % des patients respectivement et un arrêt du traitement chez 1,7 % des patients. Dans toutes les études cliniques dans lesquelles 1 327 patients ont reçu le lenvatinib en monothérapie dans des indications autres que le CHC, des hémorragies de grade ≥ 3 ont été rapportées chez 2 % des patients, 3 patients (0,2 %) ont présenté une hémorragie de grade 4, et 8 patients (0,46 %) un effet indésirable de grade 5 : hémorragie artérielle, accident vasculaire cérébral hémorragique, hémorragie intracrânienne, hémorragie tumorale intracrânienne, hématémèse, méléna, hémoptysie et hémorragie tumorale. **CE** : Dans l'étude de phase III 309, une hémorragie a été rapportée chez 24,4 % des patientes traitées par le lenvatinib plus pembrolizumab dont une hémorragie de grade ≥ 3 chez 3,0 % des patientes. Le délai médian d'apparition était de 65,0 jours. L'interruption du traitement, la réduction de la dose et l'arrêt du traitement par le lenvatinib sont survenus chez 1,7 %, 1,2 % et 1,7 % des patientes respectivement.

Hypocalcémie : **CTD** : Dans l'étude pivot de phase III SELECT, une hypocalcémie a été rapportée chez 12,6 % des patients traités par le lenvatinib et chez aucun patient du groupe placebo. Le délai médian de première apparition de l'hypocalcémie chez les patients traités par le lenvatinib était de 11,1 semaines. Des effets indésirables de sévérité de grade 3 ou 4 sont survenus chez 5,0 % des patients traités par le lenvatinib *versus* 0 % des patients recevant le placebo. Dans la majorité des cas, les effets indésirables se sont résolus après un traitement symptomatique, sans interruption du traitement ou réduction de dose chez 1,5 % et 1,1 % des patients respectivement ; le traitement a été arrêté définitivement chez un patient présentant une hypocalcémie de grade 4. **CHC** : Dans l'étude de phase III REFLECT, une hypocalcémie a été rapportée chez 1,1 % des patients, dont une hypocalcémie de grade 3 chez 0,4 % des patients. Le traitement par lenvatinib a été interrompu en raison d'une hypocalcémie chez un sujet (0,2 %), et il n'y a eu aucune diminution de la dose ni arrêt du traitement. **CE** : Dans l'étude de phase III 309, une hypocalcémie a été rapportée chez 3,9 % des patientes traitées par le lenvatinib plus pembrolizumab dont une hypocalcémie de grade ≥ 3 chez 1,0 % des patientes. Le délai médian d'apparition était de 148,0 jours. Aucune modification de la dose de

rapportés chez 1,9 % des patients traités par le lenvatinib et 0,8 % des patients recevant le placebo.

CHC : Dans l'étude de phase III REFLECT, des événements de perforation ou fistule gastro-intestinale ont été rapportés chez 1,9 % des patients traités par lenvatinib. **CE :** Dans l'étude de phase III 309, des événements de formation de fistules ont été rapportés chez 2,5 % des patientes traitées par le lenvatinib plus pembrolizumab dont des événements de formation de fistules de grade ≥ 3 chez 2,5 % des patientes. Le délai médian d'apparition était de 117,0 jours. L'arrêt du traitement par le lenvatinib est survenu chez 1,0 % des patientes. Des événements de perforation gastro-intestinale ont été rapportés chez 3,9 % des patientes traitées par le lenvatinib plus pembrolizumab dont des événements de perforation gastro-intestinale de grade ≥ 3 chez 3,0 % des patientes. Le délai médian d'apparition était de 42 jours. L'interruption et l'arrêt du traitement par le lenvatinib sont survenus chez 0,5 % et 3,0 % des patientes respectivement.

Fistules non gastro-intestinales : Le traitement par le lenvatinib a été associé à des cas de fistules, dont certains d'issue fatale. Des cas de fistule impliquant des régions du corps autres que l'estomac ou les intestins ont été observés dans différentes indications. Les réactions ont été rapportées à différents moments pendant le traitement, allant de deux semaines à plus d'un an après l'instauration du traitement par le lenvatinib, avec un délai médian d'apparition d'environ trois mois.

Allongement de l'intervalle QT : **CTD :** Dans l'étude pivot de phase III SELECT, un allongement de l'intervalle QT/QTc a été rapporté chez 8,8 % des patients traités par le lenvatinib et 1,5 % des patients recevant le placebo. L'incidence d'allongement de l'intervalle QT > 500 ms était de 2 % chez les patients traités par le lenvatinib et il n'a pas été rapporté de cas dans le groupe recevant le placebo. **CHC :** Dans l'étude de phase III REFLECT, un allongement de l'intervalle QT/QTc a été rapporté chez 6,9 % des patients traités par lenvatinib. L'incidence de l'allongement de l'intervalle QTcF supérieur à 500 ms était de 2,4 %. **CE :** Dans l'étude de phase III 309, un allongement de l'intervalle QT a été rapporté chez 3,9 % des patientes traitées par le lenvatinib plus pembrolizumab dont un allongement de l'intervalle QT de grade ≥ 3 chez 0,5 % des patientes. Le délai médian d'apparition était de 115,5 jours. L'interruption du traitement et la réduction de la dose de lenvatinib sont survenues chez 0,2 % et 0,5 % des patientes respectivement.

Augmentation du taux sanguin de thyroïdostimuline : **CTD :** Dans l'étude pivot de phase III SELECT, 88 % des patients avaient un taux de TSH $\leq 0,5$ mU/l lors de l'inclusion. Chez les patients ayant un taux de TSH normal lors de l'inclusion, une élévation de la TSH au-dessus de 0,5 mU/l a été observée après le début du traitement chez 57 % des patients traités par le lenvatinib *versus* 14 % des patients recevant le placebo. **CHC :** Dans l'étude de phase III REFLECT, 89,6 % des patients avaient un taux initial de TSH inférieur à la limite supérieure de la normale. Une élévation de la TSH au-dessus de la limite supérieure de la normale a été observée après le début du traitement chez 69,6 % des patients traités par lenvatinib. **CE :** Dans l'étude de phase III 309, une hypothyroïdie a été rapportée chez 68,2 % des patientes traitées par le lenvatinib plus pembrolizumab dont une hypothyroïdie de grade ≥ 3 chez 1,2 % des patientes. Le délai médian d'apparition était de 62,0 jours. L'interruption du traitement et la réduction de la dose de lenvatinib sont survenues chez 2,2 % et 0,7 % des patientes respectivement. Une augmentation de la TSH sanguine a été rapportée chez 12,8 % des patientes traitées par le lenvatinib plus pembrolizumab, mais aucune augmentation de la TSH sanguine de grade ≥ 3 n'est survenue chez les patientes. L'interruption de la dose est survenue chez 0,2 % des patientes.

Diarrhée : **CTD :** Dans l'étude pivot de phase III SELECT, des cas de diarrhée ont été rapportés chez 67,4 % des patients du groupe traité par le lenvatinib (grade ≥ 3 dans 9,2 % des cas) et 16,8 % des patients du groupe recevant le placebo (aucun cas n'était de grade ≥ 3). **CHC :** Dans l'étude de phase III REFLECT, une diarrhée a été rapportée chez 38,7 % des patients traités par lenvatinib (grade ≥ 3 pour 4,2 %). **CE :** Dans l'étude de phase III 309, des cas de diarrhée ont été rapportés chez 54,2 % des patientes traitées par le lenvatinib plus pembrolizumab (7,6 % des cas étaient de grade ≥ 3). L'interruption du traitement, la réduction de la dose et l'arrêt du traitement par le lenvatinib sont survenus chez 10,6 %, 11,1 % et 1,2 % des patientes respectivement.

Population pédiatrique : Il n'existe pas encore de données cliniques dans cette population.

Autres populations particulières :

Patients âgés : **CTD :** Les patients âgés de 75 ans et plus étaient plus susceptibles de présenter une hypertension, une protéinurie, une diminution de l'appétit et une déshydratation de grade 3 ou 4. **CHC :** Les patients âgés de 75 ans et plus étaient plus susceptibles de présenter une hypertension, une protéinurie, une diminution de l'appétit, une asthénie, une déshydratation, des sensations vertigineuses, un malaise, un œdème périphérique, un prurit et une encéphalopathie hépatique. L'encéphalopathie hépatique est survenue avec une incidence plus de deux fois supérieure chez les

début du traitement ou à des médicaments concomitants. Des événements thromboemboliques artériels sont également survenus avec une incidence accrue dans ce groupe d'âge. **CE** : Les patientes âgées de 75 ans et plus étaient plus susceptibles de présenter une infection urinaire et une hypertension de grade ≥ 3 (augmentation de $\geq 10\%$ par rapport aux patientes de moins de 65 ans). **Sexe** : **CTD** : L'incidence d'hypertension (dont une hypertension de grade 3 ou 4), de protéinurie et d'EPP était plus élevée chez les femmes, tandis que l'incidence de diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et de perforation et fistule gastro-intestinales était supérieure chez les hommes. **CHC** : L'incidence des cas d'hypertension, fatigue, allongement de l'intervalle QT à l'ECG et alopecie était plus élevée chez les femmes. L'incidence des cas de dysphonie était plus élevée chez les hommes (26,5 %) que chez les femmes (12,3 %), de même que la perte de poids et la diminution de la numération plaquettaire. Les cas d'insuffisance hépatique ont été observés uniquement chez les patients de sexe masculin. **Origine ethnique** : **CTD** : L'incidence d'œdème périphérique, d'hypertension, de fatigue, d'EPP, de protéinurie, de stomatite, de thrombopénie et de myalgie était plus élevée (différence $\geq 10\%$) chez les patients asiatiques que chez les patients caucasiens alors que l'incidence de diarrhée, de perte de poids, de nausées, de vomissements, de constipation, d'asthénie, de douleurs abdominales, d'extrémités douloureuses et de sécheresse buccale était plus élevée chez les patients caucasiens. Une proportion plus importante de patients asiatiques a fait l'objet d'une réduction de dose de lenvatinib par rapport aux patients caucasiens. Le délai médian jusqu'à la première réduction de dose et la dose quotidienne moyenne étaient moins élevés pour les patients asiatiques que pour les patients caucasiens. **CHC** : L'incidence des cas de protéinurie, de diminution de la numération des neutrophiles, de la numération plaquettaire et de la numération des globules blancs, ainsi que d'EPP était plus élevée chez les patients asiatiques que chez les patients caucasiens, alors que l'incidence de la fatigue, de l'encéphalopathie hépatique, de l'insuffisance rénale aiguë, de l'anxiété, de l'asthénie, de la nausée, de la thrombopénie et des vomissements était plus élevée chez les patients caucasiens. L'incidence d'œdème périphérique, d'hypertension, de fatigue, d'EPP, de protéinurie, de thrombopénie et d'augmentation du taux sanguin de TSH était plus élevée chez les patients asiatiques que chez les patients caucasiens. **CE** : L'incidence des cas d'anémie, de malaises, de diminution de la numération des neutrophiles, de stomatite, de diminution de la numération plaquettaire, de protéinurie et d'EPP était plus élevée (différence de $\geq 10\%$) chez les patientes asiatiques que chez les patientes caucasiennes, alors que l'incidence des cas de mucite, douleur abdominale, diarrhée, infection urinaire, perte de poids, hypomagnésémie, sensations vertigineuses, asthénie et fatigue était plus élevée chez les patientes caucasiennes. **Hypertension avant le traitement** : **CTD** : L'incidence d'effets indésirables de grade 3 ou 4 d'hypertension, de protéinurie, de diarrhée et de déshydratation a été plus élevée chez les patients présentant une hypertension lors de l'inclusion et les cas de déshydratation, d'hypotension, d'embolie pulmonaire, d'épanchement pleural malin, de fibrillation auriculaire et de troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, diarrhée, vomissements) ont été plus graves chez ces patients. **Insuffisance hépatique** : **CTD** : Une incidence accrue d'hypertension et d'EPP et une incidence plus élevée d'événements de grade 3 ou 4 d'hypertension, d'asthénie, de fatigue et d'hypocalcémie a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique lors de l'inclusion par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. **CHC** : Les patients avec un score de Child Pugh (CP) initial de 6 (environ 20 % des patients de l'étude REFLECT) ont eu une incidence accrue de diminution de l'appétit, fatigue, protéinurie, encéphalopathie hépatique et insuffisance rénale comparé aux patients avec un score CP initial de 5. Les cas d'hépatotoxicité et d'hémorragie sont également survenus avec une incidence accrue chez les patients ayant un score CP de 6 par rapport aux patients ayant un score CP de 5. **Insuffisance rénale** : **CTD** : L'incidence d'effets indésirables de grade 3 ou 4 d'hypertension, de protéinurie, de fatigue, de stomatite, d'œdème périphérique, de thrombopénie, de déshydratation, d'allongement de l'intervalle QT, d'hypothyroïdie, d'hyponatrémie, d'augmentation du taux sanguin de TSH et de pneumonie a été plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale lors de l'inclusion que chez les sujets ayant une fonction rénale normale. Une incidence plus élevée d'effets indésirables rénaux et une tendance à une incidence accrue d'effets indésirables hépatiques ont également été observées chez ces patients. **CHC** : Les patients présentant une atteinte de la fonction rénale au début du traitement ont eu une incidence accrue de fatigue, hypothyroïdie, déshydratation, diarrhée, diminution de l'appétit, protéinurie et encéphalopathie hépatique. Ces patients avaient également une incidence accrue d'effets indésirables rénaux et d'événements thromboemboliques artériels. **Patients pesant moins de 60 kg** : **CTD** : Une incidence plus élevée d'EPP, de protéinurie, d'hypocalcémie et

indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **BE** : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance,

Avenue Galilée 5/03, B-1210 Bruxelles	Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou
--	--

Site Internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be. **LU** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX. Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 – Fax : (+33) 3 83 65 61 33. E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm. Tél : (+352) 2478 5592 – Fax : (+352) 2479 5615. E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu.
Link pour le formulaire :

<http://www.guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Eisai

GmbH, Edmund-Rumpler-Straße 3, 60549 Frankfurt am Main, Allemagne, E-mail :

medinfo_de@eisai.net. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** :

EU/1/15/1002/001 - EU/1/15/1002/002. **MODE DE DÉLIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 11/2021. Version décembre 2021.