

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Ленватиниб, 4 мг, капсулы

Ленватиниб, 10 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество – ленватиниб.

Ленватиниб, 4 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 4 мг ленватиниба (4,90 мг ленватиниба мезилата).

Ленватиниб, 10 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 10 мг ленватиниба (12,25 мг ленватиниба мезилата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата (для капсул 10 мг): азорубин (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Ленватиниб, 4 мг, капсулы

Твердые капсулы размером № 4 с крышечкой и корпусом желтого цвета, содержащие смесь порошка и гранул белого или почти белого цвета. Допускается формирование агломератов.

Ленватиниб, 10 мг, капсулы

Твердые капсулы размером № 4 с крышечкой красного цвета и корпусом белого цвета, содержащие смесь порошка и гранул белого или почти белого цвета. Допускается формирование агломератов.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Ленватиниб показан к применению у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет:

- для терапии пациентов с прогрессирующим местно-распространенным или метастатическим дифференцированным (папиллярным, фолликулярным, из клеток Гюртле) раком щитовидной железы (ДРЩЖ), рефрактерным к терапии радиоактивным йодом;
- для монотерапии пациентов с прогрессирующим или неоперабельным гепатоцеллюлярным раком (ГЦР), ранее не получавших системной терапии;

- в комбинации с эверолимусом для терапии пациентов с распространенным почечно-клеточным раком (ПКР) после одного предшествующего курса таргетной терапии ингибиторами рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF);
- в комбинации с пембролизумабом для терапии пациентов с распространенным раком эндометрия (РЭ) (в случае отсутствия высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H) или нарушений системы репарации ДНК (dMMR)) с прогрессированием заболевания после предшествующей системной терапии, которым не показано хирургическое лечение или лучевая терапия.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Ленватиниб должно проводиться под контролем врача с опытом проведения противоопухолевой терапии.

Медикаментозное лечение тошноты, рвоты и диареи должно быть начато до приостановки лечения или снижения дозы ленватиниба для уменьшения риска дегидратации и развития почечной недостаточности (см. раздел 4.4. «Нарушение функции почек, почечная недостаточность»).

Режим дозирования

Дифференцированный рак щитовидной железы

Рекомендованная суточная доза ленватиниба составляет 24 мг (две капсулы 10 мг и одна капсула 4 мг) один раз в сутки. Суточная доза может быть пересмотрена в соответствии с планом управления доза/токсичность (см. «Коррекция дозы во время терапии» данного раздела).

Лечение должно продолжаться пока присутствует клиническая польза либо до проявления неприемлемой токсичности.

Гепатоцеллюлярный рак

Рекомендованная суточная доза ленватиниба составляет 8 мг (две капсулы 4 мг) один раз в сутки для пациентов с массой тела < 60 кг и 12 мг (три капсулы 4 мг) один раз в сутки для пациентов с массой тела ≥ 60 кг. Суточная доза может быть пересмотрена в соответствии с планом управления доза/токсичность (см. «Коррекция дозы во время терапии» данного раздела).

Лечение должно продолжаться пока присутствует клиническая польза либо до проявления неприемлемой токсичности.

Распространенный почечно-клеточный рак

Рекомендованная суточная доза ленватиниба составляет 18 мг (одна капсула 10 мг и две капсулы 4 мг) один раз в сутки в комбинации с 5 мг эверолимуса один раз в сутки. Суточные дозы ленватиниба и при необходимости эверолимуса могут быть пересмотрены

в соответствии с планом управления доза/токсичность (см. «Коррекция дозы во время терапии» данного раздела).

Лечение должно продолжаться пока присутствует клиническая польза либо до проявления неприемлемой токсичности.

Обратитесь к общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП)/инструкции по медицинскому применению эверолимуса для получения информации о рекомендуемой дозировке.

Рак эндометрия

Рекомендованная суточная доза ленватиниба составляет 20 мг (две капсулы 10 мг) один раз в сутки в комбинации с 200 мг пембролизумаба в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели. Суточная доза ленватиниба может быть пересмотрена в соответствии с планом управления доза/токсичность (см. «Коррекция дозы во время терапии» данного раздела).

Лечение должно продолжаться пока присутствует клиническая польза либо до проявления неприемлемой токсичности.

Обратитесь к ОХЛП/инструкции по медицинскому применению пембролизумаба для получения информации о рекомендуемой дозировке.

Коррекция дозы во время терапии

Для управления нежелательными реакциями может потребоваться временная приостановка лечения, коррекция дозы или отмена ленватиниба, либо комбинации ленватиниба и эверолимуса при лечении ПКР (см. раздел 4.4).

При применении ленватиниба в комбинации с пембролизумабом для лечения РЭ приостанавливают лечение одним или обоими препаратами либо снижают дозу препарата Ленватиниб в зависимости от ситуации. Уменьшение дозы пембролизумаба не рекомендуется. Отмена пембролизумаба проводится в соответствии с ОХЛП/инструкцией по медицинскому применению пембролизумаба.

Общие рекомендации по коррекции дозы для токсичности, ассоциированной с ленватинибом, представлены в таблице 1. Специфические рекомендации по дозированию для каждого показания представлены в таблице 2.

Для токсичности, ассоциированной с эверолимусом, при лечении ПКР комбинацией ленватиниба и эверолимуса лечение эверолимусом следует приостановить, уменьшить его дозу, назначив прием через день, либо отменить (см. ОХЛП/инструкцию по медицинскому применению эверолимуса).

Для токсичности, ассоциированной как с ленватинибом, так и с эверолимусом, при лечении ПКР в комбинации вначале следует уменьшить дозу ленватиниба (см. таблицу 1),

затем – эверолимуса.

При установлении степени тяжести нежелательной реакции следует руководствоваться актуальной версией Общих терминологических критериев для нежелательных явлений Национального института рака (National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)).

Таблица 1. Коррекция дозы при нежелательных реакциях

Нежелательная реакция	Степень тяжести по CTCAE	Действие	Снижение дозы и возобновление приема левватиниба
Артериальная гипертензия	Степень тяжести 3 (несмотря на оптимальную антигипертензивную терапию)	Прервать	При улучшении до степени тяжести 0, 1 или 2 (см. раздел 4.4.)
	Степень тяжести 4	Отменить	Не возобновлять
Протеинурия	≥2 г / 24 часа	Прервать	При улучшении до менее 2 г / 24 часа
Нефротический синдром	–	Отменить	Не возобновлять
Нарушение функции почек или почечная недостаточность	Степень тяжести 3	Прервать	При улучшении до степени тяжести 0 – 1 или первоначального уровня
	Степень тяжести 4*	Отменить	Не возобновлять
Сердечная недостаточность	Степень тяжести 3	Прервать	При улучшении до степени тяжести 0 – 1 или первоначального уровня
	Степень тяжести 4	Отменить	Не возобновлять
Синдром обратимой задней энцефалопатии (PRES) / синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (RPLS)	Любая	Прервать	Рассмотреть возможность возобновления в сниженной дозе при улучшении до степени тяжести 0 – 1
Гепатотоксичность	Степень тяжести 3	Прервать	При улучшении до степени тяжести 0 – 1 или первоначального уровня
	Степень тяжести 4*	Отменить	Не возобновлять
Тромбоэмболия артерий (ТЭА)	Любая	Отменить	Не возобновлять
Кровотечения и тромбоцитопения*	Степень тяжести 3	Прервать	При улучшении до степени тяжести 0 – 1
	Степень тяжести 4	Отменить	Не возобновлять
Гастроинтестинальная перфорация или фистула	Степень тяжести 3	Прервать	При улучшении до степени тяжести 0 – 1 или первоначального уровня
	Степень тяжести 4	Отменить	Не возобновлять
Не гастроинтестинальная фистула	Степень тяжести 4	Отменить	Не возобновлять
Удлинение интервала QT	>500 мс	Прервать	При улучшении до менее

Нежелательная реакция	Степень тяжести по СТСАЕ	Действие	Снижение дозы и возобновление приема ленватиниба
			480 мс или первоначального уровня
Диарея	Степень тяжести 3	Прервать	При улучшении до степени тяжести 0 – 1 или первоначального уровня
	Степень тяжести 4 (несмотря на проведение лекарственной терапии)	Отменить	Не возобновлять

* результаты лабораторных исследований степени тяжести 4 могут расцениваться как не угрожающие жизни – действия как при тяжелых реакциях (степень тяжести 3).

Таблица 2. Рекомендации по коррекции дозы ленватиниба при нежелательных реакциях

Показание	1-е снижение дозы до:	2-е снижение дозы до:	3-е снижение дозы до:
ДРЦЖ	20 мг один раз в сутки	14 мг один раз в сутки	10 мг один раз в сутки
ПКР	14 мг один раз в сутки	10 мг один раз в сутки	8 мг один раз в сутки
РЭ	14 мг один раз в сутки	10 мг один раз в сутки	8 мг один раз в сутки
ГЦР			
• масса тела 60 кг и более	8 мг один раз в сутки	4 мг один раз в сутки	4 мг через день
• масса тела менее 60 кг	4 мг один раз в сутки	4 мг через день	Отменить

Пропуск дозы

В случае если прием очередной дозы отложен более чем на 12 часов, эту дозу следует пропустить и принять следующую в обычное время.

Особые группы пациентов

ДРЦЖ, ПКР и РЭ

Данные по применению комбинаций для лечения ПКР и РЭ у большинства особых групп пациентов отсутствуют. Информация, приведенная ниже, относится к клиническому опыту применения ленватиниба для терапии пациентов с радиоодрефрактным ДРЦЖ. Все пациенты, кроме имеющих печеночную или почечную недостаточность тяжелой степени тяжести должны начинать лечение с рекомендуемой дозы:

- 24 мг ленватиниба один раз в сутки для терапии ДРЦЖ;
- 18 мг ленватиниба + 5 мг эверолимуса один раз в сутки для терапии ПКР;
- 20 мг ленватиниба один раз в сутки + 200 мг пембролизумаба в виде внутривенной

инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели для терапии РЭ, после чего доза может быть скорректирована в зависимости от индивидуальной переносимости препарата.

Некоторые субпопуляции пациентов могут иметь сниженную переносимость ленватиниба (см. раздел 4.8. «Прочие особые группы пациентов»). После начала лечения в рекомендуемой дозе она может быть скорректирована в зависимости от индивидуальной переносимости препарата.

ГЦР

Пациенты 75 лет и старше, представители европеоидной расы или женского пола, а также пациенты с ухудшением имеющегося нарушения функции печени (класс А по шкале Чайлд-Пью 6 баллов по сравнению с 5 баллами) могут иметь сниженную переносимость ленватиниба.

Пациенты с ГЦР, кроме имеющих печеночную недостаточность средней или тяжелой степени тяжести или почечную недостаточность тяжелой степени тяжести, должны начинать лечение ленватинибом с рекомендуемой дозы 8 мг (две капсулы 4 мг) при массе тела <60 кг и 12 мг (три капсулы 4 мг) при массе тела ≥60 кг, после чего дозу следует дополнительно скорректировать с учетом индивидуальной переносимости.

Пациенты с печеночной недостаточностью

ДРЦЖ, ПКР, ГЦР и РЭ

У пациентов с ДРЦЖ, ПКР или РЭ с легкой или средней (класс А или В по шкале Чайлд-Пью) степенью тяжести печеночной недостаточности коррекция дозы ленватиниба не требуется. Концентрация ленватиниба может повышаться у пациентов с ДРЦЖ, ПКР или РЭ и тяжелой степенью тяжести печеночной недостаточности (класс С по шкале Чайлд-Пью), у таких пациентов необходимо снижение дозы.

Рекомендованная начальная доза у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (класс С по шкале Чайлд-Пью) составляет:

- 14 мг ленватиниба один раз в сутки при ДРЦЖ,
- 10 мг ленватиниба один раз в сутки + эверолимус при ПКР,
- 10 мг ленватиниба один раз в сутки + пембролизумаб при РЭ.

Дальнейшие корректировки дозы могут потребоваться в зависимости от индивидуальной переносимости. Комбинированное лечение препаратом Ленватиниб у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести должно применяться только при условии, что ожидаемая польза превышает возможный риск (см. раздел 4.8. «Прочие особые группы пациентов»).

У пациентов с ГЦР и легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью) степенью тяжести

печеночной недостаточности коррекция дозы левлатиниба не требуется. Имеющиеся данные не позволяют дать рекомендации по дозированию левлатиниба пациентам с ГЦР и средней или тяжелой степенью тяжести печеночной недостаточности.

Пациенты с почечной недостаточностью

ДРЦЖ, ПКР и РЭ

У пациентов с легкой (CrCL 60 – 89 мл/мин) или средней (CrCL 30 – 59 мл/мин) степенью тяжести почечной недостаточности коррекция начальной дозы левлатиниба в зависимости от состояния функции почек не требуется. У пациентов с тяжелой степенью тяжести почечной недостаточности (CrCL <30 мл/мин) рекомендованная начальная доза составляет 14 мг левлатиниба один раз в сутки для терапии ДРЦЖ, 10 мг левлатиниба + 5 мг эверолимуса один раз в сутки для терапии ПКР и 10 мг левлатиниба в комбинации с пембролизумабом для терапии РЭ. Может потребоваться дополнительная коррекция дозы препарата Ленватиниб в зависимости от индивидуальной переносимости. Исследования у пациентов с хроническими заболеваниями почек в терминальной стадии не проводились, в связи с чем применение препарата Ленватиниб у данной категории пациентов не рекомендуется (см. раздел 4.8. «Прочие особые группы пациентов»).

ГЦР

Имеющиеся данные не позволяют дать рекомендации по дозированию препарата Ленватиниб пациентам с ГЦР, имеющим тяжелую степень тяжести почечной недостаточности. Исследования у пациентов с хроническими заболеваниями почек в терминальной стадии не проводились.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция начальной дозы препарата Ленватиниб в зависимости от возраста не требуется. Данные по применению левлатиниба у пациентов 75 лет и старше ограничены (см. раздел 4.8. «Прочие особые группы пациентов»).

Расовая принадлежность

Коррекция дозы препарата Ленватиниб в зависимости от расовой принадлежности пациента не требуется (см. раздел 5.2). Данные по применению у пациентов с расовой принадлежностью, отличной от европеоидной и азиатской, ограничены (см. раздел 4.8. «Прочие особые группы пациентов»).

Пациенты с артериальной гипертензией

Достаточный контроль над артериальным давлением (АД) должен быть достигнут до начала лечения препаратом Ленватиниб. Во время лечения следует проводить регулярный его мониторинг (см. разделы 4.4. и 4.8).

Пациенты с массой тела менее 60 кг

ДРЩЖ, ПКР и РЭ

Коррекция начальной дозы препарата Ленватиниб в зависимости от массы тела не требуется. Данные по применению ленватиниба у пациентов с ПКР и РЭ с массой тела менее 60 кг ограничены (см. раздел 4.8).

ГЦР

Экспозиция ленватиниба при ГЦР в исследовании REFLECT была сопоставима у пациентов с массой тела менее 60 кг, получавших начальную дозу 8 мг, и пациентов с массой тела 60 кг и более, получавших начальную дозу 12 мг (см. раздел 5.2).

Пациенты с ГЦР массой тела менее 60 кг, кроме имеющих среднюю или тяжелую степень тяжести печеночной недостаточности, либо тяжелую степень тяжести почечной недостаточности, должны начинать лечение с рекомендуемой начальной дозы 8 мг (две капсулы по 4 мг), после чего доза может быть скорректирована на основании индивидуальной переносимости. Имеющиеся данные не позволяют сделать рекомендации по дозированию препарата Ленватиниб для пациентов с ГЦР и средней степенью тяжести печеночной недостаточности (класс В по Чайлд-Пью). Имеющиеся данные не позволяют сделать рекомендации по дозированию препарата Ленватиниб для пациентов с ГЦР и тяжелой степенью тяжести печеночной недостаточности (класс С по Чайлд-Пью) независимо от массы тела, использование препарата Ленватиниб в данной группе не рекомендуется (см. раздел 4.8. «Прочие особые группы пациентов»).

Имеющиеся данные не позволяют сделать рекомендации по дозированию препарата Ленватиниб для пациентов с ГЦР и тяжелой степенью тяжести почечной недостаточности независимо от массы тела, использование препарата Ленватиниб в данной группе не рекомендуется (см. раздел 4.8. «Прочие особые группы пациентов»).

Дети

Препарат Ленватиниб не следует применять у детей младше 2 лет в связи с наличием проблем с безопасностью, выявленных в исследованиях на животных.

Безопасность и эффективность ленватиниба у детей в возрасте от 2 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Ленватиниб предназначен для приема внутрь.

Капсулы следует принимать один раз в сутки примерно в одно и то же время, вне зависимости от приема пищи (см. раздел 5.2). Капсулу следует проглатывать целиком, запивая водой.

Также, если капсулу сложно проглотить, можно растворить ее целиком без раздавливания или раскрытия в стакане с примерно 25 мл воды или яблочного сока. Капсулу оставляют в

жидкости примерно на 10 минут, затем аккуратно взбалтывают в течение не менее 3 минут для растворения оболочки капсулы. Полученную суспензию выпивают. После этого добавляют в стакан примерно тот же объем жидкости (25 мл), ополаскивают ею стакан и выпивают содержимое. Не смешивайте более одного препарата в стакане одновременно.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним

Не следует открывать капсулу, чтобы не подвергаться повторному воздействию ее содержимого.

В случае растворения капсулы лицо, готовящее суспензию, должно тщательно вымыть руки после завершения приготовления и приема препарата.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ленватинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Гастроинтестинальная токсичность: диарея и обезвоживание

Диарея часто отмечалась у пациентов, получавших ленватиниб, как правило, в начале курса лечения (см. раздел 4.8. «Описание отдельных нежелательных реакций»). Необходимо проводить быструю медикаментозную терапию для купирования диареи, чтобы предотвратить обезвоживание организма. Терапию ленватинибом следует прекратить при сохранении диареи 4 степени тяжести, несмотря на проводимую терапию (см. раздел 4.2).

Токсические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта (включая диарею, тошноту и рвоту) должны подвергаться активному лечению, что позволяет уменьшить риск нарушения функции почек или развития почечной недостаточности. Сообщалось о серьезных нежелательных явлениях, таких как гипокалиемия и гиперкалиемия, следует тщательно контролировать функцию почек и уровень электролитов (см. «Нарушение функции почек, почечная недостаточность» данного раздела).

Нарушение функции почек, почечная недостаточность

У пациентов с функцией почек <60 мл/мин на этапе включения в исследование регистрировалось больше нежелательных явлений, включая фатальные и серьезные нежелательные явления, а также явления 3 или 4 степени тяжести, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Также у таких пациентов с большей частотой требовалось прерывание, снижение дозы или отмена лечения. Рекомендуется снижение начальной

дозы для пациентов с почечной недостаточностью (см. раздел 4.2), и также тщательный мониторинг во время лечения. Клинический опыт применения ленватиниба у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести отсутствует.

У пациентов, получавших ленватиниб, регистрировалось нарушение функции почек, в том числе случаи почечной недостаточности (см. раздел 4.8. «Описание отдельных нежелательных реакций»). Первичными идентифицированными факторами риска являлись имеющаяся почечная недостаточность, дегидратация и/или гиповолемия вследствие токсического воздействия на желудочно-кишечный тракт (см. «Гастроинтестинальная токсичность: диарея и обезвоживание» данного раздела). Следует проявлять осторожность у пациентов, получающих препараты, действующие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, учитывая потенциально более высокий риск острой почечной недостаточности при комбинированном лечении. Может потребоваться временная приостановка лечения ленватинибом, коррекция его дозы или его полная отмена (см. раздел 4.2).

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести требуется коррекция начальной дозы ленватиниба (см. разделы 4.2 и 5.2).

Артериальная гипертензия

У пациентов, получавших ленватиниб, регистрировалась артериальная гипертензия, которая, как правило, развивалась на ранних этапах лечения (см. раздел 4.8. «Описание отдельных нежелательных реакций»). Достаточный контроль показателей АД должен быть достигнут до начала лечения ленватинибом. Пациенты со склонностью к артериальной гипертензии должны принимать стабильную дозу антигипертензивной терапии в течение не менее 1 недели до начала терапии ленватинибом. Раннее выявление и эффективное лечение артериальной гипертензии имеет большое значение для минимизации необходимости во временной приостановке лечения или снижения дозы ленватиниба. Сообщалось о серьезных осложнениях плохо контролируемой гипертензии, включая расслоение аорты. Прием антигипертензивных препаратов должен быть начат сразу после подтверждения повышения АД. Обследование для выявления артериальной гипертензии должно проводиться через одну неделю после начала приема ленватиниба, в течение первых двух месяцев лечения – каждые 2 недели, затем – ежемесячно. Выбор антигипертензивной терапии должен быть индивидуализирован с учетом состояния пациента и соответствовать стандартной клинической практике. Для пациентов, имеющих нормальное АД до начала лечения, в случае повышения АД следует начать антигипертензивную монотерапию препаратом одного из классов антигипертензивных препаратов. Для пациентов, принимающих антигипертензивные препараты до начала

лечения левлатинибом, может потребоваться увеличение дозы данного антигипертензивного препарата либо добавление препарата из другого класса. По необходимости при лечении артериальной гипертензии могут быть использованы рекомендации, представленные в таблице 3.

Таблица 3. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии

Уровень артериального давления	Рекомендуемые мероприятия
Систолическое АД $\geq 140 < 160$ мм рт. ст. или диастолическое АД $\geq 90 < 100$ мм рт. ст.	Продолжать прием левлатиниба и назначить антигипертензивную терапию, если пациент ее не получает. ИЛИ Продолжать прием левлатиниба и повысить дозу применяемого антигипертензивного препарата либо назначить дополнительное лечение для нормализации АД.
Систолическое АД ≥ 160 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥ 100 мм рт. ст., несмотря на проведение оптимально выбранной антигипертензивной терапии	1. Приостановить прием левлатиниба. 2. При снижении систолического АД ≤ 150 мм рт. ст. и диастолического АД ≤ 95 мм рт. ст. и при получении стабильной дозы антигипертензивного препарата в течение не менее 48 часов, возобновить прием левлатиниба в уменьшенной дозе (см. раздел 4.2)
Угрожающие жизни осложнения (злокачественная гипертензия, неврологические расстройства или гипертонический криз)	Пациент нуждается в неотложной медицинской помощи. Отменить прием левлатиниба, начать соответствующее лечение.

Протеинурия

У пациентов, получавших левлатиниб, регистрировалась протеинурия, которая, как правило, развивалась на ранних этапах лечения (см. раздел 4.8. «Описание отдельных нежелательных реакций»). Необходимо проводить регулярное исследование мочи на наличие белка. При обнаружении в моче значительных количеств белка экспресс-методом ($\geq 2+$) может потребоваться приостановка лечения левлатинибом, коррекция его дозы или его полная отмена (см. раздел 4.2). При возникновении нефротического синдрома прием левлатиниба необходимо отменить.

Сердечная недостаточность

У пациентов, получавших левлатиниб, регистрировалась сердечная недостаточность, а также снижение фракции выброса левого желудочка (см. раздел 4.8. «Описание отдельных нежелательных реакций»). Пациенты должны проходить обследование для выявления симптомов и клинических признаков декомпенсации функции сердца, наличие которых может потребовать временной приостановки лечения левлатинибом, коррекции его дозы или полной его отмены (см. раздел 4.2).

Левлатиниб не был изучен у пациентов с сердечной недостаточностью в течение

предыдущих 6 месяцев, и поэтому должен применяться у таких пациентов с осторожностью.

Синдром задней обратимой энцефалопатии / синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии

У пациентов, получавших леватиниб, диагностировали синдром задней обратимой энцефалопатии, также известный как синдром задней лейкоэнцефалопатии (с частотой менее 1%, см. раздел 4.8. «Описание отдельных нежелательных реакций»). Данный синдром представляет собой неврологическое заболевание, клиническая картина которого может включать головную боль, судороги, заторможенность, спутанность сознания, расстройство ментальных способностей, слепоту, нарушение зрения и другие неврологические симптомы. Может иметь место артериальная гипертензия от средней до тяжелой степени тяжести. Для подтверждения диагноза PRES необходимо проведение магнитно-резонансной томографии. Должны быть приняты соответствующие меры для контроля показателей артериального давления (см. «Артериальная гипертензия» данного раздела).

У пациентов с симптомами и клиническими признаками PRES может потребоваться временное прекращение лечения леватинибом, коррекция его дозы или его полная отмена (см. раздел 4.2).

Гепатотоксическое действие

У пациентов с ДРЦЖ и ПКР, принимавших леватиниб, наиболее частыми нежелательными реакциями со стороны печени являлись повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и концентрации билирубина в крови. Также у таких пациентов диагностировали печеночную недостаточность и острый гепатит (с частотой менее 1%, см. раздел 4.8. «Описание отдельных нежелательных реакций»). В большинстве случаев печеночная недостаточность развивалась у пациентов с прогрессирующим метастатическим поражением печени.

Нежелательные реакции со стороны печени, включая печеночную энцефалопатию и печеночную недостаточность (в том числе с летальным исходом), с более высокой частотой сообщались у пациентов с ГЦР, принимавших леватиниб, в сравнении с пациентами с ДРЦЖ и ПКР (см. раздел 4.8). Пациенты с более тяжелыми нарушениями функций печени и/или большей опухолевой нагрузкой на печень на исходном уровне имели более высокие риски развития печеночной энцефалопатии и печеночной недостаточности. Также с более высокой частотой печеночная энцефалопатия наблюдалась у пациентов в возрасте 75 лет и старше. Приблизительно половина всех

случаев печеночной недостаточности отмечалась у пациентов с прогрессирующим заболеванием.

Исследование показателей функции печени должно проводиться до начала лечения, в течение первых двух месяцев лечения – каждые 2 недели, затем ежемесячно на протяжении всего периода лечения. У пациентов с ГЦР должен проводиться мониторинг функции печени, включая печеночную энцефалопатию. В случае возникновения признаков гепатотоксического действия может потребоваться временное прекращение лечения леватинибом, коррекция его дозы или его полная отмена (см. раздел 4.2).

У пациентов с печеночной недостаточностью любой степени тяжести необходимо тщательно контролировать наличие нежелательных реакций, связанных с функцией печени. Для пациентов с ДРЦЖ и ПКР с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести следует скорректировать начальную дозу леватиниба (см. разделы 4.2 и 5.2). Имеющиеся данные не позволяют сделать рекомендации по дозированию для пациентов с ГЦР и умеренной печеночной недостаточностью (класс В по Чайлд-Пью). Леватиниб не изучался у пациентов с ГЦР и печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (класс С по Чайлд-Пью), поэтому применение леватиниба у данной группы пациентов не рекомендуется.

Артериальные тромбозы

У пациентов, получавших леватиниб, регистрировались заболевания из группы артериальных тромбозов, в том числе цереброваскулярные расстройства, транзиторные ишемические атаки и инфаркт миокарда (см. раздел 4.8. «Описание отдельных нежелательных реакций»). Леватиниб не исследовался у пациентов с ТЭА, перенесенными в течение предшествующих 6 месяцев, и поэтому его следует использовать с осторожностью у таких пациентов. Решение о начале лечения должно быть основано на оценке риск-польза для конкретного пациента. При возникновении артериальной тромбозы терапию леватинибом следует отменить.

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам с детородным потенциалом следует предохраняться от наступления беременности, используя эффективные методы контрацепции во время применения леватиниба и на протяжении по меньшей мере одного месяца после завершения лечения (см. раздел 4.6). На настоящий момент неизвестно, увеличивает ли леватиниб риск тромботических событий при одновременном применении с гормональными контрацептивами.

Кровотечения и тромбоцитопения

У пациентов, получавших леватиниб, регистрировались серьезные кровотечения.

Наиболее часто сообщалось о легком носовом кровотечении. Также сообщалось о серьезных случаях тромбоцитопении, которая может увеличить риск развития кровотечений (см. раздел 4.8. «Описание отдельных нежелательных реакций»).

Сообщалось о серьезных кровотечениях, связанных с опухолью, включая смертельные случаи у пациентов, получавших ленватиниб, а также о кровотечениях, связанных с тромбоцитопенией.

Из-за потенциального риска серьезного кровотечения, связанного с уменьшением или некрозом опухоли на фоне терапии ленватинибом, следует учитывать степень инвазии опухоли, инфильтрацию крупных кровеносных сосудов (например, сонной артерии). В случае возникновения кровотечения или тромбоцитопении может потребоваться временное прекращение лечения ленватинибом, коррекция его дозы или его полная отмена (см. раздел 4.2. «Коррекция дозы во время терапии»).

Осложнения заживления ран

Формальных исследований влияния ленватиниба на заживление ран не проводилось. Сообщалось о нарушении заживления ран у пациентов, получавших ленватиниб. Пациентам, планирующим серьезные хирургические вмешательства, рекомендуется временная приостановка приема ленватиниба. Клинический опыт относительно сроков возобновления лечения после серьезного хирургического вмешательства ограничен. Таким образом, решение о возобновлении терапии ленватинибом должно основываться на клинической оценке заживления ран.

Остеонекроз челюсти

Сообщалось о случаях развития остеонекроза челюсти при применении ленватиниба (см. раздел 4.8). Инвазивные стоматологические процедуры являются подтвержденным фактором риска развития остеонекроза челюсти. Перед началом применения ленватиниба рекомендуется рассмотреть возможность стоматологического осмотра и соответствующего профилактического лечения. Пациентам следует рекомендовать периодические стоматологические осмотры и процедуры по гигиене полости рта во время применения ленватиниба. По возможности следует избегать инвазивных стоматологических процедур во время терапии ленватинибом. Следует соблюдать осторожность при назначении ленватиниба пациентам, получающим препараты, связанные с риском развития остеонекроза челюсти, такие как бисфосфонаты и деносумаб.

Образование фистул и гастроинтестинальная перфорация

У пациентов, получавших ленватиниб, регистрировались случаи образования фистул или гастроинтестинальной перфорации (см. раздел 4.8). В большинстве случаев образование

фистул или гастроинтестинальная перфорация имели место у пациентов с наличием факторов риска, к которым относились перенесенные хирургические операции или лучевая терапия. В случае образования фистул или гастроинтестинальной перфорации может потребоваться временное прекращение лечения ленватинибом, коррекция его дозы или его полная отмена (см. раздел 4.2).

Образование фистул, отличных от гастроинтестинальных

Пациенты могут подвергаться повышенному риску образования фистул при терапии ленватинибом. Случаи образования или увеличения фистул, затрагивающих области тела, помимо желудка или кишечника, наблюдались в клинических исследованиях и в период пострегистрационного применения (например, трахеальные, трахео-эзофагеальные, эзофагеальные, кожные, фарингеальные, в женских половых органах). Также сообщалось о случаях развития пневмоторакса как с, так и без четкого доказательства присутствия бронхоплевральной фистулы. Некоторые случаи гастроинтестинальной перфорации, фистул и пневмоторакса ассоциировались с регрессией или некрозом опухоли. Предшествующие хирургические вмешательства и лучевая терапия могут быть факторами риска. Не следует начинать терапию ленватинибом у пациентов с фистулами, чтобы избежать ухудшения. Следует прекратить прием ленватиниба у пациентов с поражением пищевода или трахеобронхиального тракта и любой фистулой 4-й степени тяжести (см. раздел 4.2). Информация о прерывании лечения или снижении дозы для управления такими нежелательными явлениями ограничена, но в некоторых случаях наблюдалось ухудшение, поэтому следует соблюдать осторожность. Препарат Ленватиниб может оказывать отрицательное воздействие на процесс заживления ран, как и другие препараты этого класса.

Удлинение интервала QT

Удлинение интервала QT/QTc у пациентов, получавших ленватиниб, встречалось чаще, чем у пациентов, получавших плацебо (см. раздел 4.8. «Описание отдельных нежелательных реакций»). Среднее время до возникновения удлинения интервала QTc составляло 16,1 недели в исследовании ДРЦЖ, 31,1 недели в исследовании монотерапии ГЦР и 30 недель в исследовании ПКР в комбинации. Следует проводить постоянный мониторинг электрокардиограмм с особым вниманием к пациентам с врожденным синдромом удлиненного интервала QT, застойной сердечной недостаточностью или брадиаритмией, а также у пациентов, получающих лекарственные средства с известной способностью удлинять интервал QT, включая антиаритмические препараты классов Ia и III. В случае удлинения интервала QT более чем на 500 мс прием ленватиниба должен быть приостановлен. При восстановлении интервала QTc до первоначального уровня или

не более 480 мс прием леватиниба может быть возобновлен в сниженной дозе (см. раздел 4.2).

Нарушения баланса электролитов, такие как гипокалиемия, гипокальциемия и гипомagneмизация увеличивают риск удлинения интервала QT, поэтому следует осуществлять контроль и коррекцию баланса электролитов у всех пациентов до начала лечения. В процессе лечения следует проводить периодический мониторинг ЭКГ и электролитов (магния, калия и кальция). Контроль уровня кальция в крови во время терапии леватинибом следует проводить не реже, чем 1 раз в месяц и корректировать его в случае необходимости. Терапию леватинибом следует прервать или скорректировать его дозу по мере необходимости, в зависимости от степени тяжести, наличия изменений на ЭКГ, а также сохранения гипокальциемии.

Нарушение супрессии уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови / дисфункция щитовидной железы

Леватиниб нарушает экзогенную супрессию ТТГ (см. раздел 4.8. «Описание отдельных нежелательных реакций»).

У пациентов, получавших леватиниб в исследовании ПКР, с высокой частотой были зарегистрированы случаи гипотиреоза (см. раздел 4.8. «Описание отдельных нежелательных реакций»).

Мониторинг функции щитовидной железы следует проводить до начала, а также ежемесячно в процессе лечения леватинибом. Лечение гипотиреоза следует проводить в соответствии с принятыми стандартами лечения до достижения эутиреоидного состояния.

Особые группы пациентов

Данных по применению леватиниба у пациентов с расовой принадлежностью, отличной от европеоидной и азиатской, недостаточно. Лечение таких пациентов следует проводить с осторожностью, принимая во внимание сниженную переносимость леватиниба пациентами азиатской расы (см. раздел 4.8. «Прочие особые группы пациентов»).

Нет данных о применении леватиниба сразу после терапии сорафенибом или другими противоопухолевыми препаратами, поэтому возможен риск развития дополнительной токсичности, если не соблюден адекватный период отмычки между курсами лечения.

Минимальный период отмычки в клинических исследованиях составлял 4 недели.

Применение при печеночной недостаточности

Смотри подраздел «Особые группы пациентов» разделов 4.2 и 5.2.

Применение при почечной недостаточности

Смотри подраздел «Особые группы пациентов» разделов 4.2 и 5.2.

Пациенты с низким статусом по шкале ECOG (восточной объединенной группы

онкологов)

Пациенты со статусом по шкале ECOG 2 и выше были исключены из исследования ПКР и ГЦР (см. раздел 5.1). Пациенты со статусом по шкале ECOG 3 и выше были исключены из исследований ДРЩЖ (см. раздел 5.1). Соотношение риск-польза у данной группы пациентов не изучалось.

Пациенты пожилого возраста

Данные у пациентов в возрасте 75 лет и более ограничены. Ленватиниб следует использовать с осторожностью у таких пациентов, учитывая его сниженную переносимость (см. разделы 4.2 и 4.8).

Дети

Клинические данные в этой группе населения пока не доступны.

Информация о вспомогательных веществах

Препарат Ленватиниб в дозе 10 мг содержит азокраситель – азорубин, который может вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на ленватиниб

Ингибиторы или индукторы изофермента CYP3A4, P-гликопротеина и BCRP

Ленватиниб может применяться вне зависимости от совместного приема ингибиторов изофермента CYP3A, P-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). У здоровых добровольцев кетоконазол (400 мг в течение 18 дней) увеличивал AUC_{0-inf} и AUC_{0-t} ленватиниба (вводимого в виде однократной дозы в день 5) приблизительно на 15%, тогда как C_{max} увеличивалась на 19%. Это подтверждается популяционным фармакокинетическим анализом, который показал, что ингибиторы изофермента CYP3A4 снижают Cl/F на 7,8%.

Ленватиниб может применяться без коррекции дозы с индукторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина, основываясь на исследовании, в котором здоровым добровольцам вводили многократные дозы рифампицина (600 мг в течение 21 дня) и однократную дозу ленватиниба (24 мг в день 15). AUC_{0-inf} и AUC_{0-t} снижались примерно на 18%, в то время как C_{max} не изменилась. Эффект индукции изофермента CYP3A в отдельности оценивали путем сравнения параметров фармакокинетики ленватиниба после однократного и многократного приема рифампицина. Предсказано, что AUC и C_{max} ленватиниба снижаются на 30% и 15% соответственно после сильной индукции в отсутствие острого ингибирования P-гликопротеина. Это подтверждается популяционным фармакокинетическим анализом, который показал, что индукторы изофермента CYP3A4

увеличивали Cl/F на 30%.

Препараты, регулирующие кислотность желудочного сока

В популяционном фармакокинетическом анализе пациентов, получающих ленватиниб в дозе до 24 мг один раз в сутки, препараты, повышающие pH желудочного сока (блокаторы H₂-рецепторов, ингибиторы протонной помпы, антациды), не оказывали существенного влияния на экспозицию ленватиниба.

Другие химиотерапевтические препараты

Одновременное применение ленватиниба, карбоплатина и паклитаксела не сопровождалось значительными изменениями фармакокинетики какого-либо из трех препаратов.

Влияние ленватиниба на другие лекарственные препараты

Ферменты цитохрома P450 или УДФ-глюкуронозилтрансферазы

Ленватиниб не считается сильным индуктором или ингибитором ферментов цитохрома P450 или УДФ-глюкуронозилтрансферазы.

Основываясь на моделировании на физиологически обоснованной фармакокинетической модели, разработанной для ленватиниба, значительного риска лекарственного взаимодействия между ленватинибом и мидазоламом (субстратом CYP3A4) или репаглинидом (субстратом CYP2C8) для ленватиниба в дозе 24 мг не прогнозируется. Это также было подтверждено в клиническом исследовании, определяющем влияние ленватиниба на мидазолам у пациентов с распространенными солидными опухолями.

Субстраты P-гликопротеина и BCRP

Ленватиниб показал минимальную ингибирующую способность в отношении транспортной активности, опосредованной P-гликопротеином и BCRP. Аналогично, не было обнаружено индукции экспрессии мРНК P-гликопротеина.

Субстраты переносчиков органических анионов (OAT), переносчиков органических катионов (OCT), белков-переносчиков органических анионов (OATP), помпы экспорта желчных солей (BSEP), белка множественной резистентности (MATE) и альдегидоксидазы

Ленватиниб проявлял ингибирующую активность в отношении переносчиков органических анионов OAT1, OAT3, переносчиков органических катионов OCT1, OCT2, белка-переносчика органических анионов OATP1B1 и BSEP, но проявлял минимальную либо отсутствующую ингибирующую активность в отношении OATP1B3 и белка множественной резистентности и выведения токсинов 2 (MATE2)-K. Ленватиниб слабо ингибирует MATE1. В цитозоле печени человека ленватиниб не ингибирует активность альдегидоксидазы.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции во время терапии ленватинибом и на протяжении по меньшей мере одного месяца после завершения лечения. На настоящий момент неизвестно, снижает ли ленватиниб эффективность гормональной контрацепции, поэтому рекомендуется дополнительно использовать барьерные методы контрацепции.

Беременность

Данных о применении ленватиниба у беременных женщин нет. Ленватиниб оказывал эмбриотоксический и тератогенный эффект при введении крысам и кроликам во время органогенеза при экспозициях ниже клинической (в зависимости от площади поверхности тела) в максимальной рекомендуемой дозе для человека (см. раздел 5.3).

Препарат Ленватиниб не следует применять во время беременности.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли ленватиниб с грудным молоком человека. Ленватиниб и его метаболиты выделяются с грудным молоком крыс, а новорожденные крысы были более чувствительны к токсичности ленватиниба по сравнению со взрослыми (см. раздел 5.3). Нельзя исключить риск для новорожденных или детей грудного возраста, поэтому ленватиниб противопоказан при грудном вскармливании (см. раздел 4.3).

Фертильность

Влияние ленватиниба на фертильность человека не изучено. Специальных исследований оценки влияния на фертильность животных не проводилось. Однако, введение ленватиниба крысам, собакам и обезьянам сопровождалось токсическим воздействием на яички и яичники (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния ленватиниба на способность управлять транспортными средствами, механизмами не проводились. Препарат Ленватиниб может вызывать нежелательные реакции, такие как утомляемость и головокружение. Пациенты, у которых имеют место эти симптомы, должны соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с движущимися механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности ленватиниба основан на данных, полученных у 452 пациентов с ДРЦЖ, 496 пациентов с ГЦР при приеме в монотерапии, а также 62 пациентов с ПКР в

комбинации с эверолимусом и 94 пациентов с РЭ в комбинации с пембролизумабом (см. раздел 5.1).

ДРЦЖ и ПКР

Наиболее часто встречавшиеся нежелательные реакции у пациентов с ДРЦЖ и ПКР ($\geq 30\%$ случаев) включали диарею (80,6%), артериальную гипертензию (70,1%)*, утомляемость (59,7%), снижение аппетита (53,7%), снижение массы тела (52,6%)*, рвоту (48,4%), тошноту (45,2%), протеинурию (38,9%)*, стоматит (36,9%)*, головную боль (35,8%)*, дисфонию (35,6%)*, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (ЛПЭ) (34,1%)*, периферический отек (33,9%) и гиперхолестеринемию (30,6%). Артериальная гипертензия и протеинурия в большинстве случаев развивалась в начале лечения леватинобом (см. раздел 4.4 и «Описание отдельных нежелательных реакций» данного раздела). Частоты, отмеченные *, относятся к популяции пациентов с ДРЦЖ.

Наиболее важными серьезными нежелательными реакциями были нарушения функции почек и почечная недостаточность (11,3%), тромбоэмболия артерий (3,9%)*, сердечная недостаточность (1,6%), внутримозговое кровоизлияние (1,6%), кровотечение во внутричерепной опухоли (0,7%)*, PRES / RPLS (0,2%)* и печеночная недостаточность (0,2%)* (частоты, отмеченные *, относятся к популяции пациентов с ДРЦЖ).

Среди 452 пациентов с радиойодрефрактерным ДРЦЖ, нежелательные реакции приводили к снижению дозы леватиноба в 63,1% случаев и к полной его отмене – в 19,5% случаев. Наиболее частыми нежелательными реакциями, которые являлись причиной снижения дозы леватиноба (у 5% пациентов и более), являлись артериальная гипертензия, протеинурия, диарея, утомляемость, синдром ЛПЭ, уменьшение массы тела и снижение аппетита. Наиболее частые нежелательные реакции, которые приводили к отмене леватиноба, включали протеинурию, астению, артериальную гипертензию, острое нарушение мозгового кровообращения, диарею и тромбоэмболию легочной артерии.

В исследовании ПКР (см. раздел 5.1) нежелательные реакции приводили к снижению доз препаратов в 67,7% случаев и к полной их отмене – в 18 (29,0%) случаев. Наиболее частыми нежелательными реакциями, которые приводили к снижению доз (у 5% пациентов и более) в группе леватиноб + эверолимус, являлись диарея (21,0%), тромбоцитопения (6,5%) и рвота (6,5%).

ГЦР

Наиболее часто встречавшиеся нежелательные реакции ($\geq 30\%$ случаев) включали артериальную гипертензию (44,0%), диарею (38,1%), снижение аппетита (34,9%), утомляемость (30,6%) и снижение массы тела (30,4%).

Наиболее важными серьезными нежелательными реакциями были печеночная недостаточность (2,8%), печеночная энцефалопатия (4,6%), кровотечение из варикозных вен пищевода (1,4%), внутримозговое кровоизлияние (0,6%), тромбоэмболия артерий (2,0%), включая инфаркт миокарда (0,8%), церебральный инфаркт (0,4%), острое нарушение мозгового кровообращения (0,4%) и случаи нарушения функции почек и почечной недостаточности (1,4%). У пациентов с ГЦР наблюдалась более высокая частота снижения количества нейтрофилов (8,7% в группе левлатиниба), чем при других типах опухолей (1,4%), что не было связано с инфекцией, сепсисом или бактериальным перитонитом.

Среди 496 пациентов с ГЦР нежелательные реакции приводили к снижению дозы левлатиниба в 62,3% случаев и к полной его отмене – в 20,2% случаев. Наиболее частыми нежелательными реакциями, которые являлись причиной снижения дозы (у 5% пациентов и более), были снижение аппетита, диарея, протеинурия, артериальная гипертензия, утомляемость, синдром ЛПЭ и снижение количества тромбоцитов. Наиболее частыми нежелательными реакциями, приводившими к отмене левлатиниба, являлись печеночная энцефалопатия, утомляемость, повышение уровня билирубина в крови, протеинурия и печеночная недостаточность.

РЭ

Наиболее часто встречавшиеся нежелательные реакции ($\geq 40\%$ случаев) включали артериальную гипертензию (63,8%), диарею (62,8%), утомляемость (54,3%), снижение аппетита (51,1%), гипотиреоз (48,9%) и тошноту (47,9%).

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями были артериальная гипертензия (7,4%) и боль в животе (5,3%).

Среди 94 пациентов с РЭ нежелательные реакции приводили к модификации (снижению или временной приостановке) дозы левлатиниба в 88,3% случаев и к полной его отмене – в 22,3% случаев. Наиболее частыми нежелательными реакциями, которые являлись причиной модификации дозы (у 5% пациентов и более), были артериальная гипертензия, утомляемость, диарея, тошнота, рвота, синдром ЛПЭ, снижение аппетита, стоматит, астения, артралгия, снижение массы тела, повышение активности липазы, головная боль и протеинурия.

Единственной нежелательной реакцией, приводившей к отмене левлатиниба у более чем 1 пациента, являлся панкреатит.

Табличное резюме нежелательных реакций

В клинических исследованиях у пациентов с ДРЩЖ, ПКР, ГЦР и РЭ были выявлены схожие нежелательные реакции. При терапии левлатинибом в комбинации с

эверолимусом чаще встречались следующие нежелательные реакции в сравнении с монотерапией ленватинибом: гипотиреоз (включая повышение уровня ТТГ в крови), гиперхолестеринемия и тяжелая диарея. При терапии ленватинибом в комбинации с пембролизумабом чаще встречались следующие нежелательные реакции в сравнении с монотерапией ленватинибом: гипотиреоз, инфекции мочевыводящих путей, гипомагниемия и повышение активности липазы.

В таблице 4 приведены нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований у пациентов, получавших монотерапию ленватинибом (ДРЦЖ и ГЦР), и у пациентов, получавших комбинацию ленватиниба с эверолимусом (ПКР) или пембролизумабом (РЭ).

Нежелательные реакции, имеющие место при применении ленватиниба, эверолимуса или пембролизумаба в монотерапии, могут возникать во время лечения этими лекарственными препаратами в комбинации, даже если о них не сообщалось в клинических исследованиях с комбинированной терапией.

Нежелательные реакции представлены по классам систем и органов в соответствии с Медицинским словарем нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота возникновения нежелательных реакций определялась как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В пределах каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке снижения степени тяжести.

Таблица 4. Нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований ДРЦЖ, ПКР, ГЦР и РЭ

Класс систем и органов (согласно классификации MedDRA)	Монотерапия/комбинация с эверолимусом	Комбинация с пембролизумабом
Инфекции и инвазии		
Очень часто	Инфекции мочевыводящих путей	Инфекции мочевыводящих путей*
Нечасто	Перинеальный абсцесс	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
Очень часто	Тромбоцитопения ^a Лейкопения ^a Нейтропения ^a	
Часто	Лимфопения ^a	Тромбоцитопения ^a Лейкопения ^a Нейтропения ^a Лимфопения ^a

Класс систем и органов (согласно классификации MedDRA)	Монотерапия/комбинация с эверолимусом	Комбинация с пембролизумабом
Нечасто	Инфаркт селезенки	
Эндокринные нарушения		
Очень часто	Гипотиреоз* Повышение уровня ТТГ в крови ^{†,*}	Гипотиреоз*
Часто		Повышение уровня ТТГ в крови [†]
Нарушения метаболизма и питания		
Очень часто	Гипокальциемия [†] Гиперхолестеринемия ^{b,*} Гипокалиемия Снижение аппетита Снижение массы тела	Гипокалиемия Обезвоживание Гипомагниемия* Снижение аппетита Снижение массы тела
Часто	Обезвоживание Гипомагниемия ^b	Гипокальциемия [†] Гиперхолестеринемия ^b
Психические нарушения		
Очень часто	Бессонница	
Часто		Бессонница
Нарушения со стороны нервной системы		
Очень часто	Головокружение Головная боль Дисгевзия	Головокружение Головная боль
Часто	Острое нарушение мозгового кровообращения	Синдром обратимой задней энцефалопатии Транзиторная ишемическая атака Дисгевзия
Нечасто	Синдром обратимой задней энцефалопатии Монопарез Транзиторная ишемическая атака	
Нарушения со стороны сердца		
Часто	Инфаркт миокарда ^{c,†} Сердечная недостаточность Удлинение интервала QT на ЭКГ Снижение фракции выброса	Сердечная недостаточность Удлинение интервала QT на ЭКГ Снижение фракции выброса
Нарушения со стороны сосудов		
Очень часто	Кровотечение ^{d, ‡, †} Артериальная гипертензия ^{e, †} Артериальная гипотензия	Кровотечение ^{d, ‡, †} Артериальная гипертензия ^{e, †}
Часто		Артериальная гипотензия
Нечасто	Расслоение аорты ^{**}	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Очень часто	Дисфония	Дисфония
Часто	Тромбоэмболия легочной артерии [†]	Тромбоэмболия легочной артерии [†] Пневмоторакс

Класс систем и органов (согласно классификации MedDRA)	Монотерапия/комбинация с эверолимусом	Комбинация с пембролизумабом
Нечасто	Пневмоторакс	
Желудочно-кишечные нарушения		
Очень часто	Диарея ^{‡, *} Боль в животе ^f Рвота Тошнота Воспаление полости рта ^g Боль в полости рта ^h Запор Диспепсия Сухость слизистой оболочки полости рта	Диарея [‡] Боль в животе ^f Рвота Тошнота Воспаление полости рта ^g Боль в полости рта ^h Запор Сухость слизистой оболочки полости рта
Часто	Фистула прямой кишки Метеоризм Повышение активности липазы Повышение активности амилазы	Панкреатит ⁱ Диспепсия Метеоризм Повышение активности липазы* Повышение активности амилазы
Нечасто	Панкреатит ⁱ	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		
Очень часто	Гипоальбуминемия ^{j, ‡} Повышение активности аспартатаминотрансферазы [‡] Повышение активности аланинаминотрансферазы [‡] Повышение концентрации билирубина в крови ^{j, ‡}	
Часто	Печеночная недостаточность ^{k, ‡, †} Печеночная энцефалопатия ^{l, ‡, †} Повышение активности щелочной фосфатазы Нарушение функции печени Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы Холецистит	Гипоальбуминемия ^{j, ‡} Повышение активности аспартатаминотрансферазы [‡] Повышение активности аланинаминотрансферазы Повышение концентрации билирубина в крови ^{j, ‡} Повышение активности щелочной фосфатазы
Нечасто	Повреждение клеток печени/гепатит ^m	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Очень часто	Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии Ладонная эритема Сыпь ^p Алопеция	Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии Сыпь ^p
Часто	Гиперкератоз	Алопеция
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		

Класс систем и органов (согласно классификации MedDRA)	Монотерапия/комбинация с эверолимусом	Комбинация с пембролизумабом
Очень часто	Боль в спине Артралгия Миалгия Боль в конечностях Костно-мышечная боль	Боль в спине Артралгия Миалгия Костно-мышечная боль
Часто		Боль в конечностях
Нечасто	Остеонекроз челюсти**	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
Очень часто	Протеинурия [†]	Протеинурия [†]
Часто	Эпизоды почечной недостаточности ^{п,‡,†} Нарушение функции почек [‡] Повышение концентрации креатинина в крови Повышение концентрации мочевины в крови	Эпизоды почечной недостаточности ^{п,‡,†} Повышение концентрации креатинина в крови
Нечасто	Нефротический синдром	
Общие нарушения и реакции в месте введения		
Очень часто	Утомляемость Астения Периферический отек	Утомляемость Астения Периферический отек
Часто	Чувство дискомфорта	Не гастроинтестинальная фистула ^о Нарушение заживления ран** Чувство дискомфорта
Нечасто	Нарушение заживления ран**	
Частота неизвестна	Не гастроинтестинальная фистула ^о	

* Данные нежелательные реакции чаще встречались в комбинированной терапии, чем в монотерапии ленватинибом.

** Выявлены в пострегистрационном периоде применения ленватиниба.

[†] включая случаи с летальным исходом.

[‡] см. «Описание отдельных нежелательных реакций» данного раздела.

Следующие термины были объединены:

- a: Тромбоцитопения включает снижение числа тромбоцитов в крови. Нейтропения включает снижение числа нейтрофилов в крови. Лейкопения включает снижение числа лейкоцитов в крови. Лимфопения включает снижение числа лимфоцитов в крови.
- b: Гипомагниемия включает снижение уровня магния в крови. Гиперхолестеринемия включает повышение уровня холестерина в крови.
- c: Инфаркт миокарда включает острый инфаркт миокарда.
- d: Кровотечение включает все виды кровотечений, такие как носовое кровотечение, кровохарканье, гематурия, контузия, кровоточивость десен, петехии, легочное кровотечение, ректальное кровотечение,

наличие крови в моче, гематома, влагалищное кровотечение, кровоизлияние в конъюнктиву, геморроидальное кровотечение, кровоизлияние во внутримозговую опухоль, гортанное кровотечение, экхимоз, повышенная склонность к синякам, постпроцедурное кровоизлияние, пурпура, кровоизлияние в кожу, разрыв аневризмы, артериальные кровотечения, глазные кровоизлияния, желудочное кровотечение, геморрагический гастродуоденит, желудочно-кишечное кровотечение, рвота с кровью, кровотечение, геморрагический инсульт, мелена, метроррагия, кровотечение из ногтевого ложа, гемоторакс, постменопаузальное кровотечение, геморрагический проктит, почечная гематома, кровоизлияние в селезенку, кровоизлияние у основания ногтей, субарахноидальное кровоизлияние, кровоизлияние в трахею, кровоизлияние в опухоль, кровотечение из влагалища и маточное кровотечение.

Термины кровотечений, которые имели место у 5 или более пациентов с ДРЦЖ: носовое кровотечение, кровохарканье, гематурия, контузия, кровоточивость десен, петехии, легочное кровотечение, ректальное кровотечение, наличие крови в моче, гематома и вагинальное кровотечение.

Термины кровотечений, которые имели место у 5 или более пациентов с ГЦР: носовое кровотечение, гематурия, кровоточивость десен, кровохарканье, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, геморроидальное кровотечение, кровоизлияние в полость рта, кровотечение из прямой кишки и кровоизлияние в желудочно-кишечный тракт.

- e: Артериальная гипертензия включает гипертонический криз, повышение диастолического кровяного давления, ортостатическую гипертензию и повышение кровяного давления.
- f: Боль в животе включает дискомфорт в брюшной полости, боль в нижнем отделе живота, боль в верхнем отделе живота, болезненность живота при пальпации, дискомфорт в эпигастральной области.
- g: Воспаление полости рта включает афтозный стоматит, афтозную язву, эрозию десны, изъязвление десны, образование пузырей на слизистой оболочке рта, стоматит, глоссит, изъязвление полости рта, воспаление слизистых оболочек.
- h: Боль в полости рта включает глоссодинию, боль в деснах, дискомфорт в орофарингеальной области, боль в орофарингеальной области, дискомфорт языка.
- i: Панкреатит включает острый панкреатит.
- j: Повышение концентрации билирубина в крови включает гипербилирубинемия, желтуху и повышение концентрации конъюгированного билирубина. Гипоальбуминемия включает понижение концентрации альбумина в крови.
- k: Печеночная недостаточность включает острую и хроническую печеночную недостаточность.
- l: Печеночная энцефалопатия включает печеночную кому, метаболическую энцефалопатию и энцефалопатию.
- m: Повреждение клеток печени/гепатит включает лекарственно-индуцированное поражение печени, стеатоз печени, холестатическое поражение печени.
- n: Эпизоды почечной недостаточности включают острую прerenальную недостаточность, острую почечную недостаточность, острое повреждение почек, некроз почечных канальцев.
- o: Не гастроинтестинальная фистула включает все случаи образования фистул вне желудочно-кишечного тракта, включая трахеальные, трахео-эзофагеальные, эзофагеальные, фистулы женских половых путей и кожные фистулы.
- p: Сыпь включает случаи макулопапулезной сыпи.

Описание отдельных нежелательных реакций при ДРЦЖ, ПКР и ГЦР

Артериальная гипертензия

В ходе основного клинического исследования фазы III SELECT (см. раздел 5.1) артериальная гипертензия (включая гипертонический криз, повышение диастолического артериального давления и повышение артериального давления) была зарегистрирована у 72,8% пациентов, получавших леватиноб, и у 16,0% пациентов, получавших плацебо. Медиана продолжительности времени до возникновения нежелательной реакции у пациентов, получавших леватиноб, составляла 16 дней. Реакции 3-й степени тяжести и выше (включая один случай 4-й степени тяжести) имели место у 44,4% пациентов, получавших леватиноб, и у 3,8% пациентов, получавших плацебо. В большинстве случаев имело место выздоровление или исчезновение реакции после временной приостановки лечения (13,0% пациентов) или снижения дозы леватиноба (13,4% пациентов). У 1,1% пациентов артериальная гипертензия являлась причиной полной отмены леватиноба.

В ходе клинического исследования фазы III у пациентов с ГЦР (см. раздел 5.1) артериальная гипертензия (включая артериальную гипертензию, повышение артериального давления, повышение диастолического артериального давления и ортостатическую гипертензию) была зарегистрирована у 44,5% пациентов, получавших леватиноб, в сравнении с 30,9% пациентов в группе сорафениба, артериальная гипертензия 3-й степени тяжести – у 23,5% пациентов (14,6% в группе сорафениба). Медиана продолжительности времени до возникновения реакции составляла 26 дней. В большинстве случаев имело место улучшение состояния после временной приостановки лечения (3,6% пациентов) или снижения дозы леватиноба (3,4% пациентов). У одного (0,2%) пациента артериальная гипертензия являлась причиной полной отмены леватиноба.

В ходе клинических исследований фазы Ib и II у пациентов с ПКР (см. раздел 5.1) артериальная гипертензия была зарегистрирована у 41,9% пациентов, получавших леватиноб в комбинации с эверолимусом (включая 12,9% случаев 3-й и 4-й степени тяжести), и у 10,0% пациентов из группы монотерапии эверолимусом (включая 2,0% случаев 3-й и 4-й степени тяжести). Медиана продолжительности времени до возникновения артериальной гипертензии любой либо выше 3-й степени тяжести в группе пациентов, получавших леватиноб в комбинации с эверолимусом, составляла 4,9 и 6,9 недель соответственно.

Протеинурия

В ходе основного клинического исследования фазы III SELECT (см. раздел 5.1) протеинурия была зарегистрирована у 33,7% пациентов, получавших леватиноб, и у

3,1% пациентов, получавших плацебо. Медиана продолжительности времени до возникновения протеинурии составляла 6,7 недель. Протеинурия 3-й степени тяжести имела место у 10,7% пациентов, получавших ленватиниб, и ни у одного из пациентов, получавших плацебо. В большинстве случаев имело место выздоровление или исчезновение реакции после временной приостановки лечения (16,9% пациентов) или снижения дозы ленватиниба (10,7% пациентов). Протеинурия являлась причиной полной отмены ленватиниба у 0,8% пациентов.

В ходе клинического исследования фазы III у пациентов с ГЦР (см. раздел 5.1) протеинурия была зарегистрирована у 26,3% пациентов, получавших ленватиниб, в сравнении с 12,2% пациентов в группе сорафениба, протеинурия 3-й степени тяжести имела место у 5,9% пациентов (1,7% в группе сорафениба). Медиана продолжительности времени до возникновения протеинурии составляла 6,1 недель. В большинстве случаев имело место выздоровление после временной приостановки лечения (6,9% пациентов) или снижения дозы ленватиниба (2,5% пациентов). Протеинурия являлась причиной полной отмены ленватиниба у 0,6% пациентов.

В ходе клинических исследований фазы Ib и II у пациентов с ПКР (см. раздел 5.1) протеинурия была зарегистрирована у 30,6% пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом (включая 8,1% случаев 3-й степени тяжести и выше) и у 14,0% пациентов из группы монотерапии эверолимусом (включая 2,0% случаев 3-й степени тяжести и выше). Медиана продолжительности времени до возникновения протеинурии любой либо выше 3-й степени тяжести у пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом, составляла 6,1 и 20,1 недель соответственно. Протеинурия являлась причиной полной отмены терапии у 4,8% пациентов.

Нарушение функции почек или почечная недостаточность

В ходе основного клинического исследования фазы III SELECT (см. раздел 5.1) у 5,0% пациентов развилась почечная недостаточность и у 1,9% – нарушение функции почек (включая 3,1% случаев 3-й степени тяжести и выше). В группе плацебо у 0,8% пациентов произошло нарушение функции почек и почечная недостаточность (включая 0,8% случаев 3-й степени тяжести и выше).

В ходе клинического исследования фазы III у пациентов с ГЦР (см. раздел 5.1) у 7,1% пациентов, получавших ленватиниб, развилась почечная недостаточность / нарушение функции почек в сравнении с 4,0% пациентов в группе сорафениба. Случаи 3-й степени тяжести и выше наблюдались у 1,9% пациентов, получавших ленватиниб, и у 1,3% пациентов, получавших сорафениб.

В ходе клинических исследований фазы Ib и II у пациентов с ПКР (см. раздел 5.1) у 8,1%

пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом, развилась почечная недостаточность и у 3,2% – нарушение функции почек (включая 9,7% случаев 3-й степени тяжести). В группе монотерапии эверолимусом почечная недостаточность развилась у 2,0% пациентов (включая 2,0% случаев 3-й степени тяжести).

Сердечная недостаточность

В ходе основного клинического исследования фазы III SELECT у пациентов с ДРЦЖ (см. раздел 5.1) сообщалось о снижении фракции выброса / сердечной недостаточности у 6,5% пациентов, получавших ленватиниб (включая 1,5% случаев 3-й степени тяжести и выше), и у 2,3% пациентов, получавших плацебо (случаев 3-й степени тяжести и выше не зафиксировано).

В ходе клинического исследования фазы III у пациентов с ГЦР (см. раздел 5.1) сердечная недостаточность (включая застойную сердечную недостаточность, кардиогенный шок и сердечно-легочную недостаточность) сообщалась у 0,6% пациентов, получавших ленватиниб, в сравнении с 0,2% в группе сорафениба. У 0,4% пациентов в группе ленватиниба были зафиксированы случаи 3-й степени тяжести и выше по сравнению с отсутствием таких случаев в группе сорафениба. Случаев снижения фракции выброса в группе ленватиниба не отмечалось.

В ходе клинических исследований фазы Ib и II у пациентов с ПКР (см. раздел 5.1) сообщалось о снижении фракции выброса / сердечной недостаточности у 4,8% пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом (включая 3,2% случаев 3-й степени тяжести и выше), и у 4,0% пациентов в группе монотерапии эверолимусом (включая 2,0% случаев 3-й степени тяжести и выше). Медиана продолжительности времени до возникновения снижения фракции выброса / сердечной недостаточности любой либо выше 3-й степени тяжести у пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом, составляла 15,7 и 32,8 недель соответственно.

Синдром задней обратимой энцефалопатии / синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии

В ходе основного клинического исследования фазы III SELECT у пациентов с ДРЦЖ (см. раздел 5.1) зафиксирован 1 случай PRES (2-й степени тяжести) в группе пациентов, получавших ленватиниб, и ни одного случая в группе плацебо.

В ходе клинического исследования фазы III у пациентов с ГЦР (см. раздел 5.1) зафиксирован 1 случай PRES (2-й степени тяжести) в группе пациентов, получавших ленватиниб, и ни одного случая в группе сорафениба.

В ходе клинических исследований фазы Ib и II у пациентов с ПКР (см. раздел 5.1) зафиксирован 1 случай PRES (3-й степени тяжести) в группе пациентов, получавших

ленватиниб, произошедший после 18,4 недель терапии. В группе пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом, и в группе монотерапии эверолимусом ни одного случая не зафиксировано.

Среди 1823 пациентов, получавших монотерапию ленватинибом, было зафиксировано 5 случаев (0,3%) PRES (включая 0,2% случаев 3-й и 4-й степени тяжести), все из которых разрешились после прекращения и/или приостановки терапии.

Гепатотоксическое действие

В ходе основного клинического исследования фазы III SELECT у пациентов с ДРЦЖ (см. раздел 5.1) наиболее частые нежелательные реакции со стороны печени включали гипоальбуминемию (9,6% пациентов в группе ленватиниба и 1,5% пациентов в группе плацебо), повышение активности ферментов печени – аланинаминотрансферазы (7,7% пациентов в группе ленватиниба и 0% пациентов в группе плацебо) и аспартатаминотрансферазы (6,9% пациентов в группе ленватиниба и 1,5% пациентов в группе плацебо), а также повышение концентрации билирубина в крови (1,9% пациентов в группе ленватиниба и 0% в группе плацебо). Медиана продолжительности времени до возникновения нарушений со стороны печени у пациентов в группе ленватиниба составляла 12,1 недели. Реакции со стороны печени 3-й степени тяжести и выше (включая один случай печеночной недостаточности 5-й степени тяжести) имели место у 5,4% пациентов, получавших ленватиниб, и у 0,8% пациентов, получавших плацебо. Реакции со стороны печени приводили к временной приостановке лечения у 4,6% пациентов, к снижению дозы ленватиниба – у 2,7% пациентов и к полной его отмене – у 0,4% пациентов.

В ходе клинического исследования фазы III у пациентов с ГЦР (см. раздел 5.1) случаи гепатотоксичности были зарегистрированы у 47,7% пациентов, получавших ленватиниб, по сравнению с 41,7% пациентов, принимавших сорафениб. Наиболее частые нежелательные реакции со стороны печени в группе ленватиниба включали повышение концентрации билирубина в крови (14,9%), повышение активности аспартатаминотрансферазы (13,7%), повышение активности аланинаминотрансферазы (11,1%), гипоальбуминемию (9,2%), печеночную энцефалопатию (8,0%), повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы (7,8%) и повышение активности щелочной фосфатазы крови (6,7%). Медиана продолжительности времени до возникновения гепатотоксических нежелательных реакций составляла 6,4 недель.

Гепатотоксические нежелательные реакции 3-й степени тяжести и выше наблюдались у 26,1% пациентов, получавших ленватиниб, и у 23,4% пациентов, получавших сорафениб. Печеночная недостаточность (включая смертельные исходы) наблюдалась у 3,2%

пациентов (все случаи 3-й степени тяжести и выше). Печеночная энцефалопатия (включая смертельные исходы) наблюдалась у 8,0% пациентов (в том числе 4,8% были 3-й степени тяжести и выше). Гепатотоксические нежелательные реакции приводили к временной приостановке лечения у 12,2% пациентов, к снижению дозы ленватиниба – у 7,4% пациентов и к полной его отмене – у 5,5% пациентов. Случаи печеночной недостаточности и печеночной энцефалопатии регистрировались с большей частотой у пациентов с ГЦР, получавших ленватиниб (3,6% и 8,0% соответственно), по сравнению с пациентами с ГЦР, получавшими сорафениб (2,5% и 1,9% соответственно).

В ходе клинических исследований фазы Ib и II у пациентов с ПКР (см. раздел 5.1), получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом наиболее частые нежелательные реакции со стороны печени включали повышение активности ферментов печени (аланинаминотрансферазы – в 9,7% случаев, аспартатаминотрансферазы – в 4,8% случаев, щелочной фосфатазы – в 4,8% случаев и билирубина – в 3,2% случаев). Медиана продолжительности времени до возникновения нарушений со стороны печени любой либо выше 3-й степени тяжести у пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом, составляла 6,7 и 14,2 недель соответственно. Случаи нарушений со стороны печени 3-й степени тяжести зарегистрированы у 3,2% пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом. Нарушения со стороны печени являлись причиной прерывания или снижения дозы препаратов в 1,6% и 1,6% случаев соответственно, а также приводили к полной отмене терапии у 3,2% пациентов.

Среди 1327 пациентов, получавших ленватиниб в монотерапии по показаниям, отличным от ГЦР, печеночная недостаточность (включая смертельные исходы) наблюдалась у 4 пациентов (0,3%), поражения печени – у 2 пациентов (0,2%), острый гепатит – у 2 пациентов (0,2%) и гепатоцеллюлярные повреждения – у 1 пациента (0,1%).

Тромбоэмболии артерий

В ходе основного клинического исследования фазы III SELECT у пациентов с ДРЦЖ (см. раздел 5.1) случаи тромбоэмболии артерий зафиксированы у 5,4% пациентов из группы ленватиниба и у 2,3% пациентов из группы плацебо.

В ходе клинического исследования фазы III у пациентов с ГЦР (см. раздел 5.1) случаи тромбоэмболии артерий зафиксированы у 2,3% пациентов, получавших ленватиниб, в сравнении с 1,7% в группе сорафениба.

В ходе клинических исследований фазы Ib и II у пациентов с ПКР (см. раздел 5.1) случаи тромбоэмболии артерий зафиксированы у 1,6% пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом. Время до возникновения составило 69,6 недель. В группе эверолимуса тромбоэмболии артерий зафиксированы у 6,0% пациентов (включая 4,0%

случаев 3-й степени тяжести и выше).

Среди 1823 пациентов, получавших ленватиниб в монотерапии в клинических исследованиях, было выявлено 10 (0,5%) случаев тромбоэмболии артерий (5 случаев инфаркта миокарда и 5 случаев острого нарушения мозгового кровообращения) с летальным исходом.

Кровотечения и тромбоцитопения

В ходе основного клинического исследования фазы III SELECT у пациентов с ДРЦЖ (см. раздел 5.1) кровотечения были зарегистрированы у 34,9% пациентов, получавших ленватиниб, и у 18,3% пациентов в группе плацебо. Виды кровотечений, частота которых в группе ленватиниба была на $\geq 0,75\%$ выше, чем в группе плацебо, включали: носовое кровотечение (11,9%), гематурию (6,5%), кровоподтек (4,6%), кровотечение из десен (2,3%), гематокезию (2,3%), кровотечение из прямой кишки (1,5%), гематому (1,1%), геморроидальное кровотечение (1,1%), кровотечение из гортани (1,1%), петехию (1,1%) и кровоизлияние в опухоль головного мозга (0,8%). При корректировке для учета 4-кратного превышения продолжительности воздействия в группе ленватиниба по сравнению с группой плацебо следующие реакции на ленватиниб встречались реже, чем на плацебо: кровохарканье (0,05 эпизода / пациенто-год на ленватиниб против 0,21 эпизода / пациенто-год на плацебо) и легочное кровотечение (0,02 эпизода / пациенто-год на ленватиниб против 0,09 эпизодов / пациенто-год на плацебо).

Медиана продолжительности времени до первого эпизода кровотечения в группе ленватиниба составляла 10,1 недели. При сравнении группы ленватиниба и группы плацебо не было выявлено отличий по частоте возникновения серьезных нежелательных явлений (3,4% и 3,8%), нежелательных реакций, потребовавших досрочного прекращения лечения (1,1% и 1,5%), а также нежелательных реакций, приведших к приостановке приема ленватиниба (3,4% и 3,8%) или к снижению его дозы (0,4% и 0%).

Тромбоцитопения или снижение количества тромбоцитов была отмечена у 15,3% пациентов, получавших ленватиниб (включая 1,9% 3-й степени тяжести и выше) по сравнению с 2,3% в группе плацебо (ни одной реакции 3-й степени тяжести и выше). Не зафиксировано случаев 4-й степени тяжести, связанных с терапией. Частота возникновения серьезной тромбоцитопении составила 0,8%. Большинство реакций разрешилось в результате поддерживающей терапии, хотя тромбоцитопения потребовала прерывания лечения у 5,0% пациентов и снижения дозы у 1,9%. Ни один пациент не прекратил терапию в результате тромбоцитопении.

В ходе клинического исследования фазы III у пациентов с ГЦР (см. раздел 5.1) кровотечения были зарегистрированы у 24,6% пациентов, получавших ленватиниб, в

сравнении с 16,0% в группе сорафениба. 5,0% случаев в группе ленватиниба были 3-й степени тяжести и выше в сравнении с 4,6% случаев в группе сорафениба. Случаи 3-й степени тяжести наблюдались у 3,4% пациентов, 4-й степени тяжести – у 0,2% пациентов и 7 пациентов (1,5%) имели нежелательные реакции 5-й степени тяжести, включая геморрагический инсульт, кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, кишечное кровотечение и кровотечение из тканей опухоли. Медиана продолжительности времени до первого эпизода кровотечения у пациентов из группы ленватиниба составляла 11,9 недели. Кровотечения приводили к приостановке терапии ленватинибом у 3,2%, к снижению его дозы – у 0,8% и к его полной отмене – у 1,7% пациентов.

Тромбоцитопения или снижение количества тромбоцитов была отмечена у 25,0% пациентов, получавших ленватиниб, в сравнении с 18,1% в группе сорафениба. Среди случаев в группе ленватиниба 7,4% были 3-й степени тяжести и выше по сравнению с 4,6% случаев в группе сорафениба. Был зафиксирован 1 случай 4-й степени тяжести, связанный с терапией и ни одного серьезного случая. Тромбоцитопения или снижение количества тромбоцитов приводили к приостановке терапии у 1,3%, к снижению дозы препарата – у 4,6%, полной отмены препарата не было.

В ходе клинических исследований фазы Ib и II у пациентов с ПКР (см. раздел 5.1) кровотечения были зарегистрированы у 38,7% пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом (включая 8,1% случаев 3-й степени тяжести и выше). Реакции, возникавшие с частотой более 2,0%, включали: носовое кровотечение (22,6%), гематурию (4,8%), гематому (3,2%) и желудочное кровотечение (3,2%). Медиана продолжительности времени до первого эпизода кровотечения любой либо выше 3-й степени тяжести у пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом, составляла 10,2 и 7,6 недель соответственно. Частота возникновения серьезных кровотечений (внутричерепное кровоизлияние, желудочное кровотечение и гемартроз) составила 4,8%. Отмена терапии по причине кровотечений зарегистрирована у 3,2% пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом. Был зарегистрирован один случай летального исхода по причине внутричерепного кровоизлияния в группе пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом, и один случай летального исхода по причине внутричерепного кровоизлияния в группе пациентов, получавших ленватиниб в монотерапии.

Тромбоцитопения или снижение количества тромбоцитов была отмечена у 14,5% пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом (включая 4,8% 3-й степени тяжести и выше), и у 10,0% в группе эверолимуса (ни одного случая 3-й степени

тяжести и выше). Был зафиксирован 1 случай 4-й степени тяжести, связанный с терапией. Частота возникновения серьезной тромбоцитопении составила 4,8%. Тромбоцитопения приводила к приостановке терапии или снижению дозы – у 9,7%, к полной отмене препарата – у 3,2% пациентов.

Среди 1823 пациентов, получавших ленватиниб в монотерапии в клинических исследованиях, случаи кровотечений были зафиксированы у 30,0% пациентов (3,9% из них – 3-й степени тяжести и выше), у 4 (0,2%) пациентов возникли кровотечения 4-й степени тяжести и у 15 (0,8%) пациентов – кровотечения 5-й степени тяжести, включая артериальное кровотечение, кровоизлияние в мозг, геморрагический инсульт, внутричерепное кровоизлияние, кровоизлияние в опухоль головного мозга, кишечное кровоизлияние, гематемезис, мелену, кровохарканье, кровоизлияние в верхнюю часть желудочно-кишечного тракта и кровотечение из тканей опухоли.

Гипокальциемия

В ходе основного клинического исследования фазы III SELECT у пациентов с ДРЦЖ (см. раздел 5.1) гипокальциемия была зарегистрирована у 12,6% пациентов, получавших ленватиниб, и ни у одного из пациентов, получавших плацебо. Медиана продолжительности времени до первого обнаружения гипокальциемии у пациентов из группы ленватиниба составляла 11,1 недели. Гипокальциемия 3-й и 4-й степеней тяжести имела место у 5,0% пациентов, получавших ленватиниб, и ни у одного из пациентов, получавших плацебо. В большинстве случаев реакция устранялась в результате поддерживающего лечения, не приводя к необходимости в приостановке лечения или снижения дозы ленватиниба (что имело место у 1,5% и у 1,1% пациентов соответственно). У одного пациента с гипокальциемией 4-й степени тяжести прием ленватиниба был отменен.

В ходе клинического исследования фазы III у пациентов с ГЦР (см. раздел 5.1) гипокальциемия наблюдалась у 1,1% пациентов (включая 0,4% 3-й степени тяжести и выше в сравнении с 0,2% случаев в группе сорафениба). Случай гипокальциемии, потребовавший прерывания терапии ленватинибом, имел место у одного пациента (0,2%) и не было отмечено случаев коррекции дозы или полной отмены ленватиниба.

В ходе клинических исследований фазы Ib и II у пациентов с ПКР (см. раздел 5.1) гипокальциемия была зарегистрирована у 8,1% пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом (включая 3,2% случаев 3-й степени тяжести и выше), и у 4,0% пациентов, получавших эверолимус (ни одного случая 3-й степени тяжести и выше). Медиана продолжительности времени до первого обнаружения гипокальциемии любой либо выше 3-й степени тяжести у пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с

эверолимусом, составляла 28,3 и 45,9 недель соответственно. Зарегистрирован один случай гипокальциемии 4-й степени тяжести, вызванной терапией. Гипокальциемия не приводила к приостановке лечения, снижению дозы ленватиниба и эверолимуса или к их отмене.

Гастроинтестинальная перфорация и образование фистул

В ходе основного клинического исследования фазы III SELECT у пациентов с ДРЦЖ (см. раздел 5.1) случаи гастроинтестинальной перфорации и образования фистул зафиксированы у 1,9% пациентов из группы ленватиниба и у 0,8% пациентов из группы плацебо.

В ходе клинического исследования фазы III у пациентов с ГЦР (см. раздел 5.1) случаи гастроинтестинальной перфорации и образования фистул зафиксированы у 1,9% пациентов из группы ленватиниба и у 1,1% в группе сорафениба.

В ходе клинических исследований фазы Ib и II у пациентов с ПКР (см. раздел 5.1) случаи перфоративного аппендицита (3-й степени тяжести) зафиксированы у 1,6% пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом, и ни у одного из пациентов в группе монотерапии ленватинибом или эверолимусом.

Образование не гастроинтестинальных фистул

При терапии ленватинибом сообщалось о случаях образования фистул, включая случаи с летальным исходом. Наблюдались случаи образования фистул в органах, отличных от желудка или кишечника при применении по различным показаниям. О подобных случаях сообщалось в различное время: от 2 недель до более 1 года от начала терапии ленватинибом (медиана составила около 3 месяцев).

Удлинение интервала QT

В ходе основного клинического исследования фазы III SELECT у пациентов с ДРЦЖ (см. раздел 5.1) случаи удлинения интервала QT/QTc зафиксированы у 8,8% пациентов из группы ленватиниба и у 1,5% пациентов из группы плацебо. Частота встречаемости удлинения интервала QT более чем на 500 мс составила 2% в группе ленватиниба и ни одного в группе плацебо.

В ходе клинического исследования фазы III у пациентов с ГЦР (см. раздел 5.1) случаи удлинения интервала QT/QTc зафиксированы у 6,9% пациентов из группы ленватиниба и у 5,1% пациентов из группы сорафениба. Случаи удлинения интервала QTcF до значения более 500 мс составили 2,4%.

В ходе клинических исследований фазы Ib и II у пациентов с ПКР (см. раздел 5.1) случаи удлинения интервала QTc более чем на 60 мс зафиксированы у 11% пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом. Случаи удлинения интервала QTc

до значения более 500 мс зафиксированы у 6 % пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом. Случаев удлинения интервала QTc до значения более 500 мс или более чем на 60 мс в группе монотерапии эверолимусом не зафиксировано.

Повышение уровня ТТГ в крови

В ходе основного клинического исследования фазы III SELECT у пациентов с ДРЦЖ (см. раздел 5.1) уровень ТТГ на этапе включения в исследование составлял 0,5 МЕ/л или менее у 88% пациентов. У пациентов с нормальным уровнем ТТГ на этапе включения в исследования в 57% случаев наблюдалось его повышение при терапии ленватинибом в сравнении с 14% случаев в группе плацебо.

В ходе клинического исследования фазы III у пациентов с ГЦР (см. раздел 5.1) уровень ТТГ на этапе включения в исследование был выше верхнего предела нормы у 10,4% пациентов. Повышение уровня ТТГ выше верхнего предела нормы наблюдалось после начала терапии у 69,6% пациентов, получавших ленватиниб. В группе сорафениба у 9,9% пациентов исходный уровень ТТГ превышал верхнюю границу нормы и после начала терапии повышался выше верхнего предела нормы у 32,2% пациентов.

В ходе клинических исследований фазы Ib и II у пациентов с ПКР (см. раздел 5.1) гипотиреоз был зарегистрирован у 24% пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом, и у 2% пациентов, получавших эверолимус в монотерапии. Все случаи гипотиреоза в группе комбинации ленватиниба и эверолимуса были 1-й или 2-й степени тяжести. У пациентов с нормальным уровнем ТТГ в 60,5% случаев наблюдалось его повышение при терапии комбинацией ленватиниба и эверолимуса в сравнении с отсутствием таких случаев в группе монотерапии эверолимусом.

Дислипидемия

В ходе основного клинического исследования фазы III SELECT у пациентов с ДРЦЖ (см. раздел 5.1) гиперхолестеринемия или повышение уровня холестерина в крови было зарегистрировано у 5,0% пациентов, получавших ленватиниб (включая 0,4% случаев 3-й степени тяжести и выше), по сравнению с отсутствием таких случаев в группе плацебо. Гипертриглицеридемия или повышение уровня триглицеридов в крови отмечались у 2,7% пациентов, получавших ленватиниб (включая 0,8% случаев 3-й степени тяжести и выше) при отсутствии таких случаев в группе плацебо. Большинство реакций разрешилось после проведения поддерживающей терапии без прерывания или снижения дозы, что произошло у 0,4% и 0,4% пациентов соответственно. Ни один пациент не прекратил лечение в результате дислипидемии.

В ходе клинического исследования фазы III у пациентов с ГЦР (см. раздел 5.1) в группе ленватиниба случаев гиперхолестеринемии не выявлено в сравнении с 1,3% у пациентов в

группе сорафениба. Случаи повышения уровня холестерина в крови были зарегистрированы у 1,5% пациентов, получавших ленватиниб (случаев 3-й степени тяжести и выше не выявлено), и у 0, % пациентов, получавших сорафениб. Гиперлипидемия отмечалась у 0,6% пациентов, получавших ленватиниб (случаев 3-й степени тяжести и выше не выявлено), и ни у одного из пациентов, получавших сорафениб. О гипертриглицеридемии сообщалось у одного пациента (0,2%, событие 3-й степени тяжести) в группе ленватиниба при отсутствии таких случаев в группе сорафениба. В результате этих случаев прерывания терапии / уменьшения дозы или прекращения терапии не требовалось.

В ходе клинических исследований фазы Ib и II у пациентов с ПКР (см. раздел 5.1) дислипидемия была отмечена у 50,0% пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом (включая 17,7% случаев 3-й степени тяжести и выше), и у 34,0% пациентов, получавших эверолимус (включая 8,0 % случаев 3-й степени тяжести и выше). Реакции, возникавшие с частотой 30,0% и выше, включали: гипертриглицеридемию (40,3 %) и гиперхолестеринемию (30,6%). Среднее время до возникновения дислипидемии составляло 4,1 недели (любая степень тяжести) и 6,1 недели (3-я степень тяжести и выше) у пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом. Частота возникновения серьезной дислипидемии составила 1,6%. Большинство реакций разрешилось после проведения поддерживающей терапии, хотя у 8,1% пациентов случаи дислипидемии потребовали прерывания лечения, и у 3,2% – снижения дозы. Ни один пациент не прекратил лечение в результате дислипидемии.

Диарея

В ходе основного клинического исследования фазы III SELECT у пациентов с ДРЦЖ (см. раздел 5.1) случаи диареи зафиксированы у 67,4% пациентов из группы ленватиниба (включая 9,2% случаев 3-й степени тяжести и выше) и у 16,8% пациентов из группы плацебо (ни одного случая 3-й степени тяжести и выше).

В ходе клинического исследования фазы III у пациентов с ГЦР (см. раздел 5.1) случаи диареи зафиксированы у 38,7% пациентов из группы ленватиниба в сравнении с 46,3% пациентов из группы сорафениба. В обеих группах частота возникновения случаев 3-й степени тяжести и выше составила 4,2%.

В ходе клинических исследований фазы Ib и II у пациентов с ПКР (см. раздел 5.1) случаи диареи зафиксированы у 80,6% пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом (включая 21,0% случаев 3-й степени тяжести и выше) и у 34,0% пациентов в группе монотерапии эверолимусом (включая 2,0% случаев 3-й степени тяжести и выше). Медиана продолжительности времени до первого проявления диареи любой либо выше 3-

й степени тяжести у пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом, составляла 4,1 и 8,1 недель соответственно. Диарея была наиболее частой причиной снижения дозы препаратов, приостановки лечения и была устойчивой, несмотря на снижение дозы. У одного пациента диарея привела к отмене лечения.

Прочие особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациенты в возрасте 75 лет и старше с ДРЦЖ имели более высокую вероятность развития артериальной гипертензии 3-й или 4-й степени тяжести, протеинурии, снижения аппетита и дегидратации.

Пациенты в возрасте 75 лет и старше с ГЦР имели более высокую вероятность развития артериальной гипертензии, протеинурии, снижения аппетита, астении, дегидратации, головокружений и печеночной энцефалопатии. Нежелательные реакции, связанные с тромбозом артерий, также чаще наблюдались у данной группы пациентов.

Данных по применению у пациентов в возрасте 75 лет и старше с ПКР недостаточно.

Пол

У пациентов женского пола с ДРЦЖ наблюдалось повышение частоты возникновения артериальной гипертензии (включая случаи 3-й и 4-й степени тяжести), протеинурии и синдрома ЛПЭ, тогда как у пациентов мужского пола отмечалось повышение частоты снижения фракции выброса, а также случаев гастроинтестинальной перфорации и образования фистул.

У пациентов женского пола с ГЦР чаще наблюдалась гипертензия, утомляемость и удлинение интервала QT на ЭКГ. Печеночная недостаточность наблюдалась только у пациентов мужского пола.

Расовая принадлежность

В сравнении с пациентами европеоидной расы пациенты азиатского происхождения с ДРЦЖ имели более высокую частоту возникновения периферических отеков, артериальной гипертензии, утомляемости, синдрома ЛПЭ, протеинурии, тромбоцитопении, а также повышения уровня ТТГ. Японцы имели более высокую частоту артериальной гипертензии 3-й или 4-й степени тяжести, снижения аппетита, утомляемости и тромбоцитопении по сравнению с другими пациентами.

В сравнении с пациентами европеоидной расы пациенты азиатского происхождения с ГЦР имели более высокую частоту возникновения протеинурии и синдрома ЛПЭ, тогда как пациенты европеоидной расы имели большую частоту возникновения утомляемости, печеночной энцефалопатии и острого повреждения почек.

Данные по применению у пациентов азиатской расы с ПКР ограничены.

Пациенты с наличием артериальной гипертензии на этапе включения в исследование

У пациентов с ДРЦЖ с наличием артериальной гипертензии на этапе включения в исследование была обнаружена более высокая частота артериальной гипертензии 3-й или 4-й степени тяжести, протеинурии, диареи и дегидратации, а также более серьезные случаи дегидратации, артериальной гипотензии, тромбоэмболии легочной артерии, злокачественного плеврального выпота, фибрилляции предсердий и симптомов со стороны ЖКТ (боль в животе, диареи и рвоты).

Пациенты с нарушением функции печени

Пациенты с ДРЦЖ с нарушением функции печени имели более высокую частоту артериальной гипертензии и синдрома ЛПЭ, а также более высокую частоту артериальной гипертензии 3-й или 4-й степени тяжести, астении, утомляемости и гипокальциемии в сравнении с пациентами с нормальной функцией печени.

Пациенты с ГЦР и исходным показателем 6 баллов по шкале Чайлд-Пью по сравнению с теми, у кого исходный показатель составил 5 баллов, имели более высокую частоту снижения аппетита, утомляемости, протеинурии, печеночной энцефалопатии и печеночной недостаточности. Случаи гепатотоксичности и кровотечений также наблюдались чаще у таких пациентов.

Данные по применению у пациентов с ПКР и РЭ и нарушением функции печени ограничены.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с ДРЦЖ и нарушением функции почек на этапе включения в исследование чаще обнаруживались артериальная гипертензия 3-й или 4-й степени тяжести, протеинурия, утомляемость, стоматит, периферические отеки, тромбоцитопения, дегидратация, удлинение интервала QT, гипотиреоз, гипонатриемия, повышение уровня ТТГ и пневмония в сравнении с пациентами без нарушения функции почек. Кроме того, у этих пациентов чаще встречались реакции со стороны почек, а также отмечалась тенденция к повышению частоты нарушений со стороны печени (см. разделы 4.2 и 4.4).

У пациентов с ГЦР и нарушением функции почек на этапе включения в исследование чаще обнаруживались утомляемость, гипотиреоз, дегидратация, диарея, снижение аппетита, протеинурия и печеночная энцефалопатия. Кроме того, у этих пациентов чаще встречались реакции со стороны почек и тромбоэмболии артерий.

Пациенты с массой тела менее 60 кг

Пациенты с ДРЦЖ с низкой массой тела (менее 60 кг) имели более высокую частоту возникновения синдрома ЛПЭ, протеинурии, гипокальциемии 3-й или 4-й степени тяжести и гипонатриемии, а также склонность к более высокой вероятности снижения

аппетита 3-й или 4-й степени тяжести.

Данные по применению у пациентов с массой тела менее 60 кг с ПКР ограничены.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Факс: + 7 (495) 698-15-73

Эл. почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Сообщалось о передозировке левватиниба, включая разовый прием 144 мг, что в 6 раз превышает рекомендуемую суточную дозу. Эти случаи сопровождались возникновением нежелательных реакций, согласующихся с изученным профилем безопасности левватиниба (например, возникновение почечной или сердечной недостаточности), либо протекали при отсутствии сообщений о нежелательных реакциях. Летальный случай в результате полиорганной недостаточности произошел у пациента, который получил внутрь однократную дозу левватиниба 120 мг. Специфический антидот при передозировке левватиниба отсутствует. Ожидается, что в результате высокой степени связывания с белками плазмы крови левватиниб не подвержен диализу. В случае подозреваемой передозировки необходимо прекратить прием левватиниба и при необходимости начать соответствующую поддерживающую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства, ингибиторы протеинкиназы; другие ингибиторы протеинкиназ.

Код АТХ: L01EX08.

Левватиниб является мультикиназным ингибитором, который показал антиангиогенную

активность *in vitro* и *in vivo*, а также прямое торможение роста опухоли в моделях *in vitro*.

Механизм действия

Ленватиниб является ингибитором тирозинкиназных рецепторов, избирательно подавляющим киназную активность рецепторов фактора роста эндотелия сосудов – VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) и VEGFR3 (FLT4). Также ленватиниб оказывает ингибирующее воздействие на другие тирозинкиназные рецепторы, задействованные в проангиогенных и онкогенных механизмах, включая рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR1, 2, 3 и 4), альфа-рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR α), а также тирозинкиназные рецепторы KIT и RET.

Кроме того, ленватиниб показал избирательную прямую антипролиферативную активность в гепатоцеллюлярных клеточных линиях, зависящую от активирования FGFR опосредованной передачи сигналов, что объясняется ингибированием FGFR передачи ленватинибом.

В сингенных опухолевых моделях у мышей ленватиниб уменьшал количество ассоциированных с опухолью макрофагов, увеличивал количество активированных цитотоксических Т-клеток и демонстрировал более высокую противоопухолевую активность в сочетании с моноклональными анти-PD-1 антителами по сравнению с монотерапией данными препаратами.

Комбинация ленватиниба с эверолимусом показала повышенную антиангиогенную и противоопухолевую активность в сравнении с монотерапией данными препаратами, что подтверждено снижением пролиферации эндотелиальных клеток человека, снижением формирования сосудистой сети опухоли и снижением VEGF-опосредованной передачи сигналов в сигнальных системах опухолевых клеток *in vitro*, а также уменьшением объема опухоли в ксенотрансплантатной модели человеческого рака почки у мышей.

Фармакодинамические эффекты

Кардиоэлектрофизиология

Однократная доза ленватиниба 32 мг не удлиняла интервал QT/QTc в исследовании, проведенном на здоровых добровольцах, которые получали ленватиниб, однако об удлинении интервала QT/QTc сообщалось с большей частотой у пациентов, находившихся на лечении ленватинибом, чем у пациентов, получавших плацебо (см. разделы 4.4 и 4.8).

Клиническая эффективность и безопасность

Дифференцированный рак щитовидной железы, рефрактерный к радиоактивному йоду

Исследование SELECT – многоцентровое рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное с участием 392 пациентов с

дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к радиоактивному йоду, с независимым рентгенографически подтвержденным прогрессированием заболевания в течение 12 – 13 месяцев до включения в исследование.

Основным конечным показателем эффективности была выживаемость без прогрессирования (ВБП), определяемая с помощью заслепленной независимой рентгенологической оценки с использованием критериев оценки ответа солидных опухолей (RECIST) 1.1. Вторичные конечные показатели эффективности включали частоту объективного ответа (ЧОО) и общую выживаемость (ОВ).

Статистически значимое увеличение ВБП было продемонстрировано у пациентов, получавших лenvатиниб, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Статистически значимой разницы в общей выживаемости в группе лечения по сравнению с группой плацебо при первичном анализе не выявлено. Однако исследование SELECT не имело достаточной статистической мощности, чтобы продемонстрировать улучшение ОВ, а высокая частота перехода пациентов из группы плацебо в группу лечения после подтвержденного прогрессирования заболевания затрудняла демонстрацию статистически значимой разницы в ОВ.

Почечно-клеточный рак

Для оценки безопасности и эффективности лenvатиниба при применении в монотерапии или в комбинации с эверолимусом у пациентов с неоперабельным прогрессирующим или метастатическим ПКР было проведено многоцентровое рандомизированное открытое клиническое исследование. Исследование состояло из двух частей: фазы Ib для определения дозы и фазы II. Фаза Ib включала 11 пациентов, которые получали комбинацию 18 мг лenvатиниба плюс 5 мг эверолимуса. Фаза II включала в общей сложности 153 пациента с неоперабельным прогрессирующим или метастатическим ПКР после одной предшествующей линии таргетной терапии ингибиторами VEGF.

Основным показателем эффективности была ВБП, оцениваемая исследователем согласно RECIST 1.1, а также вторичные показатели – ОВ и ЧОО по оценке исследователя в группе, получавшей комбинацию лenvатиниба с эверолимусом, по сравнению с монотерапией эверолимусом, а также группа монотерапии лenvатинибом сравнивалась с монотерапией эверолимусом.

Статистически значимое увеличение ВБП было продемонстрировано у пациентов, получавших лечение лenvатинибом в комбинации с эверолимусом по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию эверолимусом.

Также было продемонстрировано статистически значимое увеличение ЧОО в группе комбинированного лечения по сравнению с группой монотерапии эверолимусом.

Статистически значимой разницы в ОВ в группе комбинированного лечения по сравнению с группой монотерапии эверолимусом не выявлено. Однако, данное исследование не имело достаточной статистической мощности, чтобы продемонстрировать улучшение ОВ.

Гепатоцеллюлярный рак

Было проведено многоцентровое открытое клиническое исследование с участием 954 пациентов с неоперабельным гепатоцеллюлярным раком, которые были рандомизированы в группы терапии ленватинибом или сорафенибом.

Пациенты должны были иметь гистологически или цитологически подтвержденный диагноз неоперабельного ГЦР или клинически подтвержденный диагноз ГЦР в соответствии с критериями Американской ассоциации по изучению заболеваний печени, включая цирроз любой этиологии, или хронический гепатит В или С. Пациенты могли иметь заболевание стадии В или С согласно Барселонской классификации рака печени (Barcelona Clinic Liver Cancer-BCLC) и нарушение функции печени не выше класса А по шкале Чайлд-Пью (оценка 5 – 6). Пациенты имели по крайней мере 1 измеримый таргетный очаг в печени или вне печени согласно mRECIST и соответствующую установленным параметрам оценку функции печени, костного мозга, почек, поджелудочной железы и свертывания крови.

Ленватиниб продемонстрировал не меньшую эффективность по сравнению с сорафенибом по показателю ОВ. На основании оценки исследователя в соответствии с mRECIST терапия ленватинибом привела к статистически и клинически значимому улучшению вторичных конечных показателей эффективности – ВБП и ЧОО, по сравнению с сорафенибом. Лечение ленватинибом значительно продлило время до прогрессирования по сравнению с сорафенибом.

Рак эндометрия

Эффективность ленватиниба в комбинации с пембролизумабом была изучена в несравнительном многоцентровом открытом многокогортном исследовании с участием 108 пациентов с метастатическим раком эндометрия, которые получали комбинацию ленватиниба и пембролизумаба после по крайней мере одной предшествующей линии системной терапии, полученной в любом режиме. Пациенты с активным аутоиммунным заболеванием или состоянием, которое требовало иммуносупрессии, не были включены в исследование.

Основными показателями эффективности были ЧОО и длительность ответа (ДО) по независимой экспертизе результатов визуализационных исследований с использованием критериев RECIST 1.1.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Ленватиниб быстро всасывается после перорального приема: время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) составляет примерно 1 – 4 часа после приема. Прием пищи не оказывает влияния на степень всасывания, но замедляет скорость этого процесса. При приеме ленватиниба с пищей здоровыми добровольцами достижение максимальных концентраций ленватиниба в плазме крови (C_{max}) замедлялось на 2 часа.

Наблюдалась высокая степень индивидуальной вариабельности средней экспозиции в равновесной концентрации: с 6-кратным разбросом в монотерапии в дозе 24 мг и 7-кратным – при применении дозы 18 мг в сочетании с 5 мг эверолимуса. У пациентов с ГЦР отмечалась 6-ти и 5-ти кратная индивидуальная вариабельность средней экспозиции в равновесной концентрации при применении в монотерапии в дозах 8 и 12 мг соответственно.

Абсолютная биодоступность ленватиниба в организме человека не определена, однако, данные исследования баланса масс позволяют предположить, что она составляет около 85%. Ленватиниб показал хорошую биодоступность при пероральном приеме у собак (70,4%) и обезьян (78,4%).

Распределение

В условиях *in vitro* ленватиниб продемонстрировал высокую степень связывания с белками плазмы крови человека, которая варьировалась от 98 до 99% (0,3 – 30 мкг/мл мезилата). Ленватиниб связывался преимущественно с альбумином и в незначительной степени – с α -1-кислым гликопротеином и γ -глобулином.

Соотношение концентрации ленватиниба *in vitro* в крови и в плазме варьировало от 0,589 до 0,608 (0,1 – 10 мкг/мл мезилата). Исследования *in vitro* показали, что ленватиниб является субстратом Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы и не является субстратом белков-переносчиков органических анионов и катионов (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K) или BSEP.

Биотрансформация

Изофермент CYP3A4 является преобладающей (>80%) изоформой цитохрома P450, участвующей в P450-опосредованном метаболизме ленватиниба *in vitro*. *In vivo* индукторы и ингибиторы изофермента CYP3A4 оказывали минимальное воздействие на экспозицию ленватиниба (см. раздел 4.5). Пациентам следует избегать приема сильных индукторов CYP3A4 и проявлять осторожность, принимая слабые или умеренные ингибиторы или индукторы CYP3A4, при использовании эверолимуса (см. ОХЛП/инструкцию по медицинскому применению эверолимуса) в комбинации с

ленватинибом.

В микросомах клеток печени человека была обнаружена деметилированная форма левватиниба (M2), которая представляет собой основной метаболит левватиниба. Метаболиты M2' и M3' (обнаруженные в каловых массах человека) образуются из M2 и левватиниба соответственно при участии альдегидоксидазы.

По данным радиохроматографического исследования образцов плазмы крови, собранных за период до 24 часов после приема левватиниба, неизмененный левватиниб генерировал 97% радиоактивности, тогда как метаболит M2 – лишь 2,5%. Анализ площади под кривой «концентрация-время» ($AUC_{(0-inf)}$) показал, что радиоактивность левватиниба составляла 60% и 64% от общей радиоактивности плазмы крови и цельной крови соответственно.

Исследования баланса массы и экскреции левватиниба показали, что левватиниб подвергается активному метаболизму в организме человека. Основные установленные пути метаболизма левватиниба у человека включают: окисление, опосредуемое альдегидоксидазой, деметилирование при участии изофермента CYP3A4, конъюгацию с глутатионом с удалением О-арильной группы (хлорфенильного остатка) и комбинации этих механизмов с дальнейшей биотрансформацией (включая глюкуронирование, гидролиз глутатионовой группы, разрушение цистеинового остатка, а также внутримолекулярную перегруппировку конъюгатов цистеинилглицина и цистеина с последующей димеризацией). Данные пути метаболизма *in vivo* согласуются с результатами исследований *in vitro* с использованием биоматериалов человека.

Элиминация

После достижения C_{max} концентрация левватиниба в плазме крови снижается биэкспоненциально. Период полувыведения ($T_{1/2}$) левватиниба в фазе элиминации составляет примерно 28 часов.

После введения 6 пациентам с солидными опухолями радиоактивно-меченного левватиниба приблизительно 2/3 от введенной дозы выводилось через кишечник и 1/4 – через почки. Преобладающим метаболитом в экскрементах являлся метаболит M2 (~ 5% от дозы), вторым по значимости являлся левватиниб (~ 2,5%).

Линейность (нелинейность)

Пропорциональность показателей дозе левватиниба и его накопление в организме

У пациентов с солидными опухолями, получавших однократные и многократные дозы левватиниба один раз в сутки, показатели системной экспозиции левватиниба (C_{max} и AUC) возрастали прямо пропорционально повышению его дозы от 3,2 до 32 мг один раз в сутки.

Левватиниб продемонстрировал минимальную способность к накоплению в организме в

равновесном состоянии. В указанном диапазоне доз медиана индекса накопления (R_{ac}) варьировала от 0,96 (20 мг) до 1,54 (6,4 мг). У пациентов с ГЦР с высоким баллом по шкале Чайлд-Пью (7 – 8), получавших ленватиниб в дозе 8 мг, медиана индекса накопления составила 1,49.

Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

Фармакокинетика ленватиниба изучалась у 6 пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класс А и В по шкале Чайлд-Пью соответственно), которые получали ленватиниб в однократных дозах по 10 мг. У 6 пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (класс С по шкале Чайлд-Пью) ленватиниб применялся в дозе 5 мг. Контрольная группа включала 8 здоровых добровольцев со сходными демографическими показателями, которые получали ленватиниб в дозе 10 мг. Уровень экспозиции ленватиниба на основе скорректированных по дозе показателей AUC_{0-t} и AUC_{0-inf} у пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью тяжести печеночной недостаточности уровень экспозиции ленватиниба составлял приблизительно 119%, 107% и 180% соответственно от уровня его экспозиции у пациентов с нормальной функцией печени. Было установлено, что связывание с белками плазмы крови у пациентов с печеночной недостаточностью и здоровых добровольцев было сходным, зависимости от концентрации не наблюдалось. Рекомендации по дозированию представлены в разделе 4.2.

Данных по пациентам с ГЦР и средней степенью печеночной недостаточности (класс В по шкале Чайлд-Пью, 3 пациента, получавшие ленватиниб в основном исследовании) недостаточно. Данные по пациентам с ГЦР и печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (класс С по шкале Чайлд-Пью) отсутствуют. Ленватиниб в основном выводится печенью, и экспозиция ленватиниба у этих групп пациентов может быть увеличена.

Медиана периода полувыведения ленватиниба имела сопоставимые значения у пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью тяжести печеночной недостаточности и варьировала от 26 до 31 часа, и была аналогичной у здоровых добровольцев. Часть дозы ленватиниба, выведенная почками, была низкой во всех когортах пациентов (менее 2,16%).

Пациенты с почечной недостаточностью

Фармакокинетика ленватиниба изучалась у 6 пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью почечной недостаточности, которые получили ленватиниб в однократных дозах по 24 мг. Группа сравнения включала 8 здоровых добровольцев со сходными

демографическими показателями. Исследования ленватиниба у пациентов с хроническими заболеваниями почек в терминальной стадии не проводились.

Уровень экспозиции ленватиниба на основе показателя AUC_{0-inf} для пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью тяжести почечной недостаточности составил 101%, 90% и 122% соответственно по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Было установлено, что связывание с белками плазмы крови у пациентов с почечной недостаточностью и здоровых добровольцев было сходным, зависимости от концентрации не наблюдалось. Рекомендации по дозированию представлены в разделе 4.2.

Влияние возраста, пола, массы тела и расовой принадлежности

На основе популяционного фармакокинетического анализа у пациентов, получавших ленватиниб в дозах до 24 мг один раз в сутки, в том числе пациентов с ГЦР с массой тела <60 кг и ≥ 60 кг, получавших 8 мг и 12 мг соответственно, выявлен статистически значимый эффект массы тела (см. раздел 4.2). Финальная фармакокинетическая модель для ленватиниба включала влияние массы тела в качестве аллометрической постоянной как на параметры клиренса (CL/F), так и на параметры объема, где эти параметры увеличивались с увеличением массы тела. Снижение CL/F у пациентов с низкой массой тела приводило к увеличению экспозиции ленватиниба (AUC), в результате чего пациенты с массой тела менее 60 кг получали экспозицию на 35% выше, чем у пациентов с массой тела 60 кг и более при получении той же дозы. Основываясь на индивидуальной AUC для ленватиниба в равновесном состоянии для пациентов с ГЦР, медиана и диапазон AUC сравнимы в группе с начальной дозой 8 мг для массы тела менее 60 кг и 12 мг для массы тела 60 кг и более, что подтверждает выбранные начальные дозы 8 мг и 12 мг для массы тела менее 60 кг и 60 кг и более соответственно у пациентов с ГЦР.

После учета массы тела ни возраст, ни пол, ни расовая принадлежность не оказывали влияния на фармакокинетику ленватиниба.

Геномная оценка фармакокинетических параметров ленватиниба

Из-за активного метаболизма ленватиниба влияние отдельных фенотипов ферментов, метаболизирующих лекарственные средства, на клиренс ленватиниба было изучено с использованием данных, полученных на платформе генотипирования микроматрицы ферментов и транспортеров лекарственного средства Affymetrix (DMET Plus). Ни один из фенотипов для CYP3A5, CYP1A2, CYP2A6 или CYP2C19 не оказал значительного влияния на клиренс ленватиниба.

Дети

Исследования ленватиниба у детей не проводились.

5.3. Данные доклинической безопасности

В исследованиях токсичности при многократном введении у животных наблюдались изменения в яичках и яичниках при экспозициях от 11 до 15 раз (крысы) или от 0,6 до 7 раз (обезьяны) от ожидаемого клинического воздействия (на основе AUC) при максимально переносимой дозе для человека. Эти изменения были обратимы в конце 4-недельного периода восстановления.

Ленватиниб оказывал эмбриотоксический и тератогенный эффект при введении крысам и кроликам во время органогенеза при экспозициях ниже клинической (в зависимости от площади поверхности тела) в максимальной рекомендуемой дозе для человека. Аномалии развития плода включали париетальный отек, криптофтальмию, аномальный хвост (крысы), ретроэзофагеальную подключичную артерию, сращивание ребер и позвоночные аномалии (кролики). Эти эмбриофетальные отклонения, вероятно, связаны с фармакологической активностью ленватиниба как антиангиогенного агента.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Каждая капсула содержит:

Кальция карбонат

Маннитол

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101, 102)

Гипролоза

Гипролоза низкозамещенная

Тальк

Твердая капсула из гипромеллозы для дозировки 4 мг содержит:

Титана диоксид (E171)

Железа оксид желтый (E172)

Гипромеллоза (E464)

Твердая капсула из гипромеллозы для дозировки 10 мг содержит:

Титана диоксид (E171)

Железа оксид желтый (E172)

Железа оксид красный (E172)

Азорубин (E122)

Гипромеллоза (E464)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку (блистер) из фольги алюминиевой печатной лакированной и фольги алюминиевой, ламинированной поливинилхлоридной и полиамидной пленкой.

По 3 контурные ячейковые упаковки (блистера) вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

По 30 капсул в банки из полиэтилена, укупоренные крышками из полипропилена с осушителем с кольцом контроля первого вскрытия или без него. По 1 банке вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

По 30 капсул в банки из полиэтилентерефталата, укупоренные крышками из полиэтилена с кольцом контроля первого вскрытия или без него. По 1 банке вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АксельФарм»

Юридический адрес: Российская Федерация, 140237, Московская область, Воскресенский район, село Барановское, улица Центральная, дом 131 помещение 6.

Тел.: +7 (495) 231 63 86

e-mail: info@axelpharm.ru.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Российская Федерация

ООО «АксельФарм»

Юридический адрес: Российская Федерация, 140237, Московская область, Воскресенский район, село Барановское, улица Центральная, дом 131 помещение 6.

Тел.: +7 (495) 231 63 86

e-mail: info@axelpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ленватиниб доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <http://eec.eaeunion.org/>.