

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЛЕНВАТАРА, 4 мг, капсулы.
ЛЕНВАТАРА, 10 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: леватиниб.

ЛЕНВАТАРА, 4 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 4 мг леватиниба (в виде мезилата).

ЛЕНВАТАРА, 10 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 10 мг леватиниба (в виде мезилата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

ЛЕНВАТАРА, 4 мг, капсулы

Твердые гипромеллозные капсулы № 3 с корпусом и крышкой желтого цвета. Содержимое капсул – порошок или смесь порошка и гранул белого или почти белого цвета.

ЛЕНВАТАРА, 10 мг, капсулы

Твердые гипромеллозные капсулы № 3 с корпусом и крышкой белого цвета. Содержимое капсул – порошок или смесь порошка и гранул белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Дифференцированный рак щитовидной железы

Препарат ЛЕНВАТАРА показан к применению в монотерапии у взрослых пациентов с прогрессирующим местно-распространенным или метастатическим дифференцированным (папиллярным, фолликулярным, из клеток Гюртле) раком щитовидной железы, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом.

Гепатоцеллюлярный рак

Препарат ЛЕНВАТАРА показан к применению в монотерапии у взрослых пациентов с прогрессирующим или неоперабельным гепатоцеллюлярным раком, ранее не получавших системной терапии.

Почечно-клеточный рак

Препарат ЛЕНВАТАРА показан к применению в комбинации с пембролизумабом в качестве первой линии терапии у взрослых пациентов с распространенным почечно-клеточным раком.

Препарат ЛЕНВАТАРА показан к применению в комбинации с эверолимусом у взрослых пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, после одного предшествующего курса таргетной терапии ингибиторами рецепторов фактора роста эндотелия сосудов.

Рак эндометрия

Препарат ЛЕНВАТАРА показан к применению в комбинации с пембролизумабом у взрослых пациентов с распространенным раком эндометрия в случае отсутствия высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H) или нарушений системы репарации ДНК (dMMR) с прогрессированием заболевания после предшествующей системной терапии в любом режиме, которым не показано хирургическое лечение или лучевая терапия.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом ЛЕНВАТАРА 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 препарата ЛЕНВАТАРА для уменьшения риска дегидратации и развития почечной недостаточности (см. раздел 4.4).

Режим дозирования

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

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

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ)

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

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР)

Рекомендованная суточная доза леватиниба 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 леватиниба может быть пересмотрена в соответствии с планом управления соотношением «доза/токсичность» (см. пункт «Коррекция дозы во время терапии» ниже).

Распространенный почечно-клеточный рак (ПКР)

ЛЕНВАТАРА в комбинации с пембролизумабом в качестве терапии первой линии

Рекомендованная суточная доза леватиниба составляет 20 мг (две капсулы 10 мг) один раз в сутки в комбинации с пембролизумабом 200 мг каждые 3 недели или 400 мг каждые 6 недель в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут. Суточная доза леватиниба

может быть пересмотрена в соответствии с планом управления соотношением «доза/токсичность» (см. пункт «*Коррекция дозы во время терапии*» ниже). Обратитесь к официальной информации по медицинскому применению пембролизумаба для получения информации о рекомендуемой дозировке.

ЛЕНВАТАРА в комбинации с эверолимусом в качестве терапии второй линии

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 соотношением «доза/токсичность» (см. пункт «*Коррекция дозы во время терапии*» ниже). Обратитесь к официальной информации по медицинскому применению эверолимуса для получения информации о рекомендуемой дозировке.

Рак эндометрия (РЭ)

Рекомендованная суточная доза ленватиниба составляет 20 мг (две капсулы 10 мг) один раз в сутки в комбинации с пембролизумабом 200 мг каждые 3 недели или 400 мг каждые 6 недель в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут. Суточная доза ленватиниба может быть пересмотрена в соответствии с планом управления соотношением «доза/токсичность» (см. пункт «*Коррекция дозы во время терапии*» ниже). Обратитесь к официальной информации 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 терапии ленватинибом (см. раздел 4.4). Реакции от легкой до умеренной степени тяжести (1-й и 2-й степени), как правило, не требуют приостановки терапии ленватинибом, за исключением случаев, когда пациент не переносит их, несмотря на эффективность терапии.

Тяжелые (степень 3) или непереносимые нежелательные реакции требуют приостановки терапии ленватинибом до улучшения реакции до степени от 0 до 1 или до исходного уровня. Общие рекомендации по коррекции дозы для управления нежелательными реакциями, ассоциированными с ленватинибом, представлены в таблице 1. Специфические рекомендации по дозированию для каждого показания представлены в таблице 2.

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

В случае возникновения нежелательных реакций, ассоциированных с эверолимусом, при лечении ПКР лечение эверолимусом следует приостановить, уменьшить его дозу, назначив прием через день, либо отменить (см. инструкцию по медицинскому применению эверолимуса).

В случае возникновения нежелательных реакций, ассоциированных как с ленватинибом, так и с эверолимусом, следует уменьшить дозу ленватиниба (см. табл. 1) перед уменьшением дозы эверолимуса.

В случае возникновения жизнеугрожающих реакций (4-й степени тяжести, за исключением лабораторных отклонений, признанных не опасными для жизни) все препараты следует отменить.

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 <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/синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии	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	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
Негастроинтестинальная фистула	Степень тяжести 4	Отменить	Не возобновлять
Удлинение интервала QT	>500 мс	Прервать	При уменьшении до <480 мс или первоначального уровня

Нежелательная реакция	Степень тяжести по СТСАЕ	Действие	Снижение дозы и возобновление приема ленватиниба
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 (степени 3).

Таблица 2. Рекомендации по коррекции дозы ленватиниба при нежелательных реакциях

Показание	Первое снижение дозы до:	Второе снижение дозы до:	Третье 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

Особые группы пациентов

Информация по клиническому опыту применения ленватиниба в комбинации с пембролизумабом представлена в разделе 4.8.

Данные по применению ленватиниба в комбинации с эверолимусом у большинства особых групп пациентов отсутствуют.

Все пациенты, кроме имеющих печеночную или почечную недостаточность тяжелой степени (см. ниже), должны начинать лечение с полной рекомендуемой дозы, после чего доза может быть скорректирована в зависимости от индивидуальной переносимости препарата.

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

Пациенты с артериальной гипертензией

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

ДРЦЖ, ПКР и РЭ

Данные о применении комбинации ленватиниба с пембролизумабом у пациентов с печеночной недостаточностью ограничены. Данные о применении комбинации ленватиниба с эверолимусом у пациентов с печеночной недостаточностью отсутствуют.

У пациентов с легкой или средней (класс А или В по шкале Чайлд–Пью) степенью

печеночной недостаточности коррекция дозы не требуется.

Рекомендованная начальная доза ленватиниба у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд–Пью) составляет:

- ДРЦЖ: 14 мг внутрь один раз в сутки;
- ПКР: 10 мг внутрь один раз в сутки;
- РЭ: 10 мг внутрь один раз в сутки.

Дальнейшие корректировки дозы могут потребоваться в зависимости от индивидуальной переносимости.

Комбинированное лечение у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью должно применяться только при условии, что ожидаемая польза превышает возможный риск (см. раздел 4.8).

Имеются ограниченные данные о комбинации ленватиниба с пембролизумабом или эверолимусом у пациентов с нарушением функции печени. См. соответствующую инструкцию по медицинскому применению пембролизумаба или эверолимуса для определения дозировки пациентам с нарушением функции печени.

ГЦР

У пациентов с ГЦР и легкой (класс А по шкале Чайлд–Пью) степенью печеночной недостаточности коррекция дозы не требуется.

Имеющиеся данные не позволяют дать рекомендации по дозированию препарата пациентам с ГЦР и средней (класс В по шкале Чайлд–Пью) степенью печеночной недостаточности. Таким пациентам рекомендуется тщательный контроль общей переносимости (см. разделы 4.4 и 5.2).

Ленватиниб не изучался у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по шкале Чайлд–Пью) и не рекомендуется для таких пациентов.

Пациенты с почечной недостаточностью

ДРЦЖ, ПКР и РЭ

У пациентов с легкой (клиренс креатинина 60–89 мл/мин) или средней (клиренс креатинина 30–59 мл/мин) степенью почечной недостаточности коррекция начальной дозы препарата в зависимости от состояния функции почек не требуется.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) рекомендованная начальная доза составляет:

- ДРЦЖ: 14 мг внутрь один раз в сутки;
- ПКР: 10 мг внутрь один раз в сутки;
- РЭ: 10 мг внутрь один раз в сутки.

Может потребоваться дополнительная коррекция дозы препарата в зависимости от индивидуальной переносимости. Исследования у пациентов с хроническими заболеваниями почек в терминальной стадии не проводились, в связи с чем применение ленватиниба у данной категории пациентов не рекомендуется (см. раздел 4.8).

Имеются ограниченные данные о комбинации ленватиниба с пембролизумабом или эверолимусом у пациентов с нарушением функции почек. См. соответствующую инструкцию по медицинскому применению пембролизумаба или эверолимуса для определения дозировки пациентам с нарушением функции почек.

ГЦР

У пациентов с легкой или средней степенью почечной недостаточности коррекция начальной дозы препарата в зависимости от состояния функции почек не требуется.

Имеющиеся данные не позволяют дать рекомендации по дозированию ленватиниба пациентам с ГЦР, имеющим тяжелую почечную недостаточность.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция начальной дозы препарата в зависимости от возраста не требуется. Данные по применению у пациентов 75 лет и старше ограничены (см. раздел 4.8).

Расовая принадлежность

Коррекция дозы препарата 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).

Состояние пациента

Пациенты со статусом общего состояния по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG) 2 и выше были исключены из исследования 205/ПКР.

Пациенты со статусом общего состояния по шкале Карновского <70 были исключены из исследования 307/ПКР. Оценка пользы и риска у этих пациентов не проводилась.

Пациенты с массой тела менее 60 кг

ДРЩЖ, ПКР и РЭ

Коррекция начальной дозы препарата в зависимости от массы тела не требуется. Данные по применению 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 с массой тела менее 60 кг, кроме имеющих среднюю или тяжелую степень печеночной недостаточности либо тяжелую степень 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 для пациентов с ГЦР и средней печеночной недостаточностью (категория В по Чайлд–Пью).

Имеющиеся данные не позволяют сделать рекомендации по дозированию для пациентов с ГЦР и тяжелой печеночной недостаточностью (категория С по Чайлд–Пью) независимо от массы тела, использование препарата в данной группе не рекомендуется.

Имеющиеся данные не позволяют сделать рекомендации по дозированию для пациентов с ГЦР и тяжелой почечной недостаточностью независимо от массы тела, использование препарата в данной группе не рекомендуется.

Дети

Препарат ЛЕНВАТАРА не следует применять у детей младше 2 лет в связи с наличием проблем с безопасностью, выявленных в исследованиях на животных. Безопасность и эффективность препарата ЛЕНВАТАРА у детей в возрасте от 2 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат ЛЕНВАТАРА предназначен для приема внутрь.

Капсулы следует принимать один раз в сутки примерно в одно и то же время, вне зависимости от приема пищи. 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 обращении с ним

Лицам, обеспечивающим уход за пациентами, не следует открывать капсулы, чтобы избежать повторяющегося воздействия на них содержимого капсул.

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.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Артериальная гипертензия

У пациентов, получавших ленватиниб, регистрировалась артериальная гипертензия, которая, как правило, развивалась на ранних этапах лечения (см. раздел 4.8). 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 снижении 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 1 неделю после начала приема ленватиниба, каждые 2 недели в течение первых 2 месяцев лечения, затем ежемесячно. Выбор антигипертензивной терапии должен быть индивидуальным, основываться на состоянии пациента и соответствовать стандартной клинической практике. У пациентов, имеющих нормальное АД до начала лечения, в случае повышения АД следует начать антигипертензивную монотерапию одним из антигипертензивных препаратов. Для пациентов, принимающих антигипертензивные препараты до начала лечения ленватинибом, может потребоваться увеличение дозы данного антигипертензивного препарата либо добавление препарата другого класса. По необходимости для лечения артериальной гипертензии могут быть использованы рекомендации, представленные в таблице 3.

Таблица 3. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии

АД	Рекомендуемые мероприятия
Систолическое АД ≥ 140 <160 мм рт.ст. или диастолическое АД ≥ 90 <100 мм рт.ст.	Продолжать прием ленватиниба и назначить антигипертензивную терапию, если пациент ее не получает

	или продолжить прием леватиноба 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 леватиноба 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 леватиноба 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 леватиноба, начать соответствующее лечение

Протеинурия

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

Гепатотоксическое действие

У пациентов с ДРЦЖ и ПКР, принимавших леватиноб, наиболее частыми нежелательными реакциями со стороны печени являлись повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и концентрации билирубина в крови (см. раздел 4.8). Также у таких пациентов диагностировали печеночную недостаточность и острый гепатит (с частотой $<1\%$). В большинстве случаев печеночная недостаточность развивалась у пациентов с прогрессирующим метастатическим поражением печени.

О нежелательных реакциях со стороны печени, включая печеночную энцефалопатию и печеночную недостаточность (в том числе с летальным исходом), с более высокой частотой сообщалось у пациентов с ГЦР, принимавших леватиноб, по сравнению с пациентами с ДРЦЖ и ПКР (см. раздел 4.8). Пациенты с более тяжелыми нарушениями функции 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 прогрессированием заболевания.

Исследование показателей функции печени должно проводиться до начала лечения, каждые 2 недели в течение первых 2 месяцев лечения, 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 леватинобом, 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 ДРЩЖ и ПКР и печеночной недостаточностью тяжелой степени следует скорректировать начальную дозу левлатиниба (см. разделы 4.2 и 5.2).

Имеющиеся данные не позволяют дать рекомендации по дозированию для пациентов с ГЦР и умеренной печеночной недостаточностью (класс В по Чайлд–Пью). Левлатиниб не изучался у пациентов с ГЦР и печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по Чайлд–Пью), поэтому его применение у данной группы пациентов не рекомендуется.

Нарушение функции почек, почечная недостаточность

У пациентов с функцией почек <60 мл/мин на этапе включения в исследование регистрировалось больше нежелательных явлений, включая летальные и серьезные нежелательные явления, а также явления степени тяжести 3 или 4, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Также у таких пациентов с большей частотой требовалось снижение дозы, прерывание или отмена лечения. Рекомендуются снижение начальной дозы у пациентов с почечной недостаточностью (см. раздел 4.2) и тщательный мониторинг во время лечения. Клинический опыт применения левлатиниба у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени отсутствует.

У пациентов, получавших левлатиниб, регистрировалось нарушение функции почек, в том числе случаи почечной недостаточности (см. раздел 4.8). Первичными идентифицированными факторами риска являлись имеющаяся почечная недостаточность, дегидратация и/или гиповолемия вследствие токсического воздействия на желудочно-кишечный тракт (см. подраздел «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 левлатинибом, коррекция его дозы или его полная отмена (см. раздел 4.2).

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

Гастроинтестинальная токсичность: диарея и обезвоживание

Диарея часто отмечалась у пациентов, получавших левлатиниб, как правило, в начале курса лечения (см. раздел 4.8).

Необходимо проводить быструю медикаментозную терапию для купирования диареи, чтобы предотвратить обезвоживание организма. Терапию левлатинибом следует прекратить при сохранении диареи степени тяжести 4, несмотря на проводимую терапию (см. раздел 4.2).

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

Сердечная дисфункция

У пациентов, получавших левлатиниб, регистрировались сердечная недостаточность, а также снижение фракции выброса левого желудочка (см. раздел 4.8). Пациенты должны проходить обследование для выявления симптомов и клинических признаков декомпенсации функции сердца, наличие которых может потребовать временной

приостановки лечения левлатинибом, коррекции дозы или полной отмены препарата (см. раздел 4.2).

Синдром задней обратимой энцефалопатии/синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии

У пациентов, получавших левлатиниб, диагностировали синдром задней обратимой энцефалопатии, также известный как синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (с частотой <1%, см. раздел 4.8). 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. Для подтверждения диагноза «синдром задней обратимой энцефалопатии» необходимо проведение магнитно-резонансной томографии. Должны быть приняты соответствующие меры для контроля показателей АД (см. подраздел «Артериальная гипертензия» данного раздела).

Пациентам с симптомами и клиническими признаками синдрома задней обратимой энцефалопатии может потребоваться временное прекращение лечения левлатинибом, коррекция его дозы или его полная отмена (см. раздел 4.2).

Артериальные тромбозы

У пациентов, получавших левлатиниб, регистрировались заболевания из группы тромбозов артерий, в том числе цереброваскулярные расстройства, транзиторные ишемические атаки, а также инфаркт миокарда (см. раздел 4.8). Левлатиниб не исследовался у пациентов с тромбозом артерий, 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 тромбоза артерий терапию левлатинибом следует отменить (см. раздел 4.2).

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам с детородным потенциалом следует избегать наступления беременности, используя эффективные методы контрацепции во время применения левлатиниба и на протяжении по меньшей мере 1 месяца после завершения лечения (см. раздел 4.6). На настоящий момент неизвестно, увеличивает ли левлатиниб риск тромботических событий при одновременном применении с гормональными контрацептивами.

Кровотечения и тромбоцитопения

У пациентов, получавших левлатиниб, 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).

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

Из-за потенциального риска серьезного кровотечения, связанного с уменьшением или некрозом опухоли на фоне терапии левлатинибом, 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).

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 негастроинтестинальных фистул

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, трахеоэзофагеальные, 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 степени тяжести 4 (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 ЛЕНВАТАРА 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). Среднее время до возникновения удлинения интервала QTc составляло 16,1 недели в исследовании с участием пациентов с ДРЦЖ, 31,1 недели в исследовании монотерапии ГЦР и 30 недель в исследовании с участием пациентов с ПКР в комбинации. Следует проводить постоянный мониторинг электрокардиограмм (ЭКГ) и особое внимание при этом обращать на пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT, застойной сердечной недостаточностью или брадиаритмией, а также 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 ≤ 480 мс прием ленватиниба может быть возобновлен в сниженной дозе (см. раздел 4.2).

Нарушения баланса электролитов, такие как гипокалиемия, гипокальциемия и гипомagneмия, 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 ленватинибом следует проводить не реже одного раза в месяц и корректировать его в случае необходимости. Терапию ленватинибом 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 в крови/дисфункция щитовидной железы

Ленватиниб нарушает экзогенную супрессию тиреотропного гормона (ТТГ) (см. раздел 4.8).

У пациентов с ПКР, получавших ленватиниб в ходе исследования, с высокой частотой были зарегистрированы случаи гипотиреоза (см. раздел 4.8).

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

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.

Особые группы пациентов

Данных по применению ленватиниба у пациентов с расовой принадлежностью, отличной от европеоидной и монголоидной, недостаточно. Лечение таких пациентов следует проводить с осторожностью, принимая во внимание сниженную переносимость ленватиниба пациентами монголоидной расы (см. раздел 4.8).

Нет данных о применении ленватиниба сразу после терапии сорафенибом или другими противоопухолевыми препаратами, поэтому возможен риск развития дополнительной токсичности, если не соблюден адекватный период отмывки между курсами лечения. Минимальный период отмывки в клинических исследованиях составлял 4 недели.

Пациенты с низким статусом по шкале ECOG

Пациенты со статусом по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG) 2 и выше были исключены из исследования применения ленватиниба для терапии ПКР и ГЦР (см. раздел 5.1). Пациенты со статусом по шкале ECOG 3 и выше были исключены из исследований применения препарата для терапии ДРЦЖ (см. раздел 5.1). Соотношение риск/польза у данной группы пациентов не изучалось.

Пациенты пожилого возраста

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

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 CYP3A4, 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 вводились многократные дозы рифампицина (600 мг в течение 21 дня) и однократная доза 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 или 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 H_2 -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. Кроме того, у пациентов с ПКР фармакокинетика ленватиниба не подвергалась значительному влиянию сопутствующего эверолимуса.

Влияние ленватиниба на другие лекарственные препараты

Субстраты изофермента CYP3A4

Клиническое исследование лекарственного взаимодействия у пациентов с онкологией показало, что концентрации мидазолама в плазме (чувствительный субстрат CYP3A4 и Р-гликопротеина) не изменялись в присутствии леватиниба. Кроме того, у пациентов с ПКР фармакокинетика эверолимуса не подвергалась значительному влиянию одновременного приема леватиниба. Значительного лекарственного взаимодействия между леватинибом и другими субстратами CYP3A4/Р-гликопротеина не ожидается. Основываясь на моделировании на физиологически обоснованной фармакокинетической модели, разработанной для леватиниба, значительного риска лекарственного взаимодействия между леватинибом и мидазоламом (субстрат CYP3A4) или репаглинидом (субстрат CYP2C8) в дозе 24 мг леватиниба не прогнозируется. Это также было подтверждено в клиническом исследовании, определяющем влияние леватиниба на мидазолам у субъектов с распространенными солидными опухолями.

Субстраты Р-гликопротеина и BCRP

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

Субстраты OAT, OCT, OATP, BSEP, MATE и альдегидоксидазы

Леватиниб проявлял ингибирующую активность на переносчики органических анионов OAT1, OAT3, переносчики органических катионов OCT1, OCT2, белок-переносчик органических анионов OATP1B1 и помпу экспорта желчных солей (BSEP), но проявлял минимальную либо отсутствующую ингибирующую активность на OATP1B3 и белок множественной резистентности и выведения токсинов 2 (MATE2)-К. Леватиниб слабо ингибирует MATE1. В цитозоле печени человека леватиниб не ингибирует активность альдегидоксидазы.

Пероральные контрацептивы

В настоящее время неизвестно, может ли леватиниб снизить эффективность гормональных контрацептивов, поэтому женщинам, использующим гормональные контрацептивы, следует добавить барьерный метод контрацепции (см. раздел 4.6).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

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

Беременность

Данных о применении леватиниба у беременных женщин нет. Леватиниб оказывал эмбриотоксический и тератогенный эффект при введении беременным самкам крыс и кроликов во время органогенеза при экспозициях ниже клинической (в зависимости от площади поверхности тела) в максимальной рекомендуемой дозе у 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 леватиниба как антиангиогенного агента.

Ленватиниб противопоказан во время беременности.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли ленватиниб с грудным молоком человека. Ленватиниб и его метаболиты экскретируются с грудным молоком крыс. Из-за возможных неблагоприятных эффектов для младенца ленватиниб противопоказан при грудном вскармливании.

Фертильность

Влияние ленватиниба на фертильность человека не изучено. Однако введение препарата крысам, собакам и обезьянам сопровождалось токсическим воздействием на яички и яичники.

Специальных исследований оценки влияния на фертильность животных не проводилось. Однако при исследовании 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.

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

Исследования влияния ленватиниба на способность управлять транспортными средствами, работать с механизмами не проводились. Препарат ЛЕНВАТАРА 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 объединенных данных, полученных у 497 пациентов с ПКР и 530 пациентов с РЭ, получавших ленватиниб в комбинации с пембролизумабом в исследованиях 111, 307 и 309 соответственно, 62 пациентов с ПКР, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом в исследовании 205, а также 452 пациентов с ДРЦЖ и 496 пациентов с ГЦР, которые получали ленватиниб в виде монотерапии.

ДРЦЖ и ПКР (ленватиниб в комбинации с эверолимусом)

Наиболее часто встречавшиеся нежелательные реакции у пациентов с ДРЦЖ и ПКР в исследовании 205 ($\geq 30\%$ 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 развивались в начале лечения ленватинибом (см. разделы 4.4 и 4.8; частоты, отмеченные знаком *, относятся к популяции пациентов с ДРЦЖ).

Наиболее важными серьезными нежелательными реакциями были нарушения функции почек и почечная недостаточность (11,3%), тромбоз/эмболия артерий (3,9%)*, сердечная

недостаточность (1,6%), внутримозговое кровоизлияние (1,6%), кровотечение во внутричерепной опухоли (0,7%)*, синдром задней обратимой энцефалопатии (0,2%)* и печеночная недостаточность (0,2%)* (частоты, отмеченные знаком *, относятся к популяции пациентов с ДРЦЖ).

Среди 452 пациентов с радиойодрефрактерным ДРЦЖ нежелательные реакции приводили к снижению дозы левватиниба в 63,1% случаев и к полной отмене препарата в 19,5% случаев. Наиболее частыми нежелательными реакциями, которые являлись причиной снижения дозы препарата (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 левватиниба, включали протеинурию, астению, артериальную гипертензию, острое нарушение мозгового кровообращения, диарею и тромбоэмболию легочной артерии.

В исследовании ПКР 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 левватиниб + эверолимус, являлись диарея (21,0%), тромбоцитопения (6,5%) и рвота (6,5%).

ПКР (ленватиниб в комбинации с пембролизумабом)

Наиболее часто встречавшиеся нежелательные реакции ($\geq 30\%$ случаев) включали диарею (61,8%), артериальную гипертензию (51,5%), утомляемость (47,1%), гипотиреоз (45,1%), снижение аппетита (42,1%), тошноту (39,6%), стоматит (36,6%), протеинурию (33,0%), дисфонию (32,8%) и артралгию (32,4%).

Наиболее часто встречавшиеся тяжелые реакции (степень тяжести 3 и выше) ($\geq 5\%$ случаев) включали артериальную гипертензию (26,2%), повышение уровня липазы в крови (12,9%), диарею (9,5%), протеинурию (8,0%), повышение уровня амилазы в крови (7,6%), снижение массы тела (7,2%) и утомляемость (5,2%).

Из 497 пациентов нежелательные реакции приводили к изменению дозы (ее снижению или прерыванию лечения) или отмене любого из исследуемых препаратов у 86,3 и 33,4% пациентов соответственно. При этом отмена левватиниба произошла у 23,7% пациентов, а двух препаратов – у 12,9% пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями ($\geq 1\%$ случаев), приведшими к отмене левватиниба, пембролизумаба или двух препаратов, были диарея (2,0%), протеинурия (1,8%), сыпь (1,4%), инфаркт миокарда (1,4%) и острый инфаркт миокарда (1,0%). Нежелательными реакциями, которые чаще всего приводили к отмене левватиниба ($\geq 1\%$ случаев), были протеинурия (1,8%), инфаркт миокарда (1,4%) и диарея (1,0%). Обратитесь к официальной инструкции по медицинскому применению пембролизумаба для получения информации об отмене пембролизумаба.

Прерывание приема левватиниба, пембролизумаба или двух препаратов из-за развития нежелательной реакции произошло у 80,1% пациентов; прием левватиниба был прерван у 75,3%, а прием двух препаратов – у 38,6% пациентов. Доза левватиниба была снижена у 68,4% пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями ($\geq 5\%$ случаев), приводившими к снижению дозы или прерыванию приема левватиниба, были диарея (25,6%), артериальная гипертензия (16,1%), протеинурия (13,7%), утомляемость (13,1%), снижение аппетита (10,9%), синдром ЛПЭ (10,7%), тошнота (9,7%), астения (6,6%), стоматит (6,2%), повышение уровня липазы в крови (5,6%) и рвота (5,6%).

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%).

Серьезными нежелательными реакциями были печеночная недостаточность (2,8%), печеночная энцефалопатия (4,6%), кровотечение из варикозных вен пищевода (1,4%),

внутричерепное кровоизлияние (0,6%), тромбоэмболия артерий (2,0%), включая инфаркт миокарда (0,8%), церебральный инфаркт (0,4%), острое нарушение мозгового кровообращения (0,4%), случаи нарушения функции почек и почечной недостаточности (1,4%). У пациентов с ГЦР наблюдалась более высокая частота снижения количества нейтрофилов (8,7% на леватинобе), 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 леватиноба 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 леватиноба, являлись печеночная энцефалопатия, утомляемость, повышение уровня билирубина в крови, протеинурия и печеночная недостаточность.

РЭ

Наиболее часто встречавшиеся нежелательные реакции ($\geq 20\%$ случаев) включали артериальную гипертензию (63%), диарею (57%), гипотиреоз (56%), тошноту (51%), снижение аппетита (47%), рвоту (39%), утомляемость (38%), снижение массы тела (35%), артралгию (33%), протеинурию (29%), запор (27%), головную боль (27%), инфекции мочевыводящих путей (27%), дисфонию (25%), боли в животе (23%), астению (23%), синдром ЛПЭ (23%), стоматит (23%) и гипомagneмию (20%).

Наиболее частыми ($\geq 5\%$ случаев) тяжелыми (степень тяжести 3 и выше) нежелательными реакциями были артериальная гипертензия (37,2%), снижение массы тела (9,1%), диарея (8,1%), повышение уровня липазы в крови (7,7%), снижение аппетита (6,4%), астения (6%), утомляемость (6%), гипокалиемия (5,7%), гипонатриемия (5,3%) и протеинурия (5,1%).

Отмена леватиноба из-за нежелательных реакций произошла у 30,6% пациентов, двух препаратов – у 15,3% пациентов.

Наиболее частыми ($\geq 1\%$ случаев) нежелательными реакциями, приводившими к отмене леватиноба, были артериальная гипертензия (1,9%), диарея (1,3%), астения (1,3%), снижение аппетита (1,3%), протеинурия (1,3%) и снижение массы тела (1,1%). Обратитесь к официальной инструкции по медицинскому применению пембролизумаба для получения информации об отмене пембролизумаба.

Прерывание приема леватиноба из-за нежелательных реакций произошло у 63,2% пациентов, двух препаратов – у 34,3% пациентов.

Наиболее частыми ($\geq 1\%$ случаев) нежелательными реакциями, приводящими к прерыванию приема леватиноба, были артериальная гипертензия (12,6%), диарея (11,5%), протеинурия (7,2%), рвота (7,0%), утомляемость (5,7%), снижение аппетита (5,7%), тошнота (4,9%), повышение уровня АЛТ (3,4%), астения (3,2%), снижение массы тела (2,8%), инфекции мочевыводящих путей (2,6%), повышение уровня АСТ (2,5%), боль в животе (2,5%), повышение уровня липазы в крови (2,3%), головная боль (2,1%), артралгия (1,9%), гипотиреоз (1,9%), стоматит (1,9%), обезвоживание (1,7%), повышение креатинина в крови (1,7%), повышение уровня амилазы (1,5%), гипертермия (1,5%), повышение билирубина в крови (1,3%), периферические отеки (1,3%), холецистит (1,1%) и пневмония (1,1%).

Наиболее частыми ($\geq 1\%$ случаев) нежелательными реакциями, приводящими к прерыванию приема двух препаратов, были диарея (4,7%), повышение уровня АЛТ (2,1%), утомляемость (1,9%), астения (1,7%), повышение уровня АСТ (1,7%), рвота (1,7%), повышение уровня липазы (1,7%), инфекции мочевыводящих путей (1,5%), снижение массы тела (1,3%), артериальная гипертензия (1,3%), тошнота (1,3%), холецистит (1,1%) и повышение концентрации креатинина в крови (1,1%).

Снижение дозы леватиноба из-за нежелательных реакций произошло у 67,0% пациентов.

Наиболее частыми ($\geq 1\%$ случаев) нежелательными реакциями, приводящими к снижению дозы ленватиниба, были артериальная гипертензия (16,2%), диарея (12,5%), синдром ЛПЭ (9,1%), утомляемость (8,7%), протеинурия (7,7%), снижение аппетита (6,6%), тошнота (5,5%), астения (5,1%), снижение массы тела (5,1%), артралгия (4,3%), стоматит (3,4%), рвота (3,4%), снижение количества тромбоцитов (2,5%), боль в животе (1,5%), повышение уровня АЛТ (1,5%), тромбоцитопения (1,5%), повышение липазы (1,3%) и головная боль (1,1%).

Табличное резюме нежелательных реакций

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) и пембролизумабом (ПКР и РЭ), а также выявленные в ходе пострегистрационного применения ленватиниба.

Частота возникновения определялась как:

- очень часто ($\geq 1/10$);
- часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);
- нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);
- редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$);
- 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, зарегистрированные у пациентов, получавших лечение ленватинибом

Системно-органный класс	Монотерапия (ДРЦЖ и ГЦР)/комбинация с эверолимусом (ПКР)	Комбинация с пембролизумабом (ПКР и РЭ)
<i>Инфекции и инвазии</i>		
Очень часто	Инфекции мочевыводящих путей	Инфекции мочевыводящих путей
Нечасто	Перинеальный абсцесс	
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>		
Очень часто	Тромбоцитопения ^a Лейкопения ^a Нейтропения ^a	Тромбоцитопения ^a Нейтропения ^a
Часто	Лимфопения ^a	Лейкопения ^a Лимфопения ^a
Нечасто	Инфаркт селезенки	
<i>Эндокринные нарушения</i>		
Очень часто	Гипотиреоз Повышение уровня ТТГ в крови*	Гипотиреоз Повышение уровня ТТГ в крови*
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>		
Очень часто	Гипокальциемия* Гиперхолестеринемия ^{b, *} Гипокалиемия Снижение аппетита Снижение массы тела	Гипокалиемия Гиперхолестеринемия ^{b, *} Гипомагниемия ^b Снижение аппетита Снижение массы тела
Часто	Обезвоживание Гипомагниемия ^b	Обезвоживание Гипокальциемия*

Системно-органный класс	Монотерапия (ДРПЖ и ГЦР)/комбинация с эверолимусом (ПКР)	Комбинация с пембролизумабом (ПКР и РЭ)
<i>Психические нарушения</i>		
Очень часто	Бессонница	Бессонница
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		
Очень часто	Головокружение Головная боль Дисгевзия	Головокружение Головная боль Дисгевзия
Часто	Острое нарушение мозгового кровообращения [†]	
Нечасто	Синдром задней обратимой энцефалопатии Монопарез Транзиторная ишемическая атака	Синдром задней обратимой энцефалопатии Острое нарушение мозгового кровообращения [†] Монопарез Транзиторная ишемическая атака
<i>Нарушения со стороны сердца</i>		
Часто	Инфаркт миокарда ^{с, †} Сердечная недостаточность Удлинение интервала QT на ЭКГ Снижение фракции выброса	Инфаркт миокарда ^{с, †} Удлинение интервала QT на ЭКГ
Нечасто		Сердечная недостаточность Снижение фракции выброса
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>		
Очень часто	Кровотечение ^{d, *, †} Артериальная гипертензия ^{e, *} Артериальная гипотензия	Кровотечение ^{d, *, †} Артериальная гипертензия ^{e, *}
Часто		Артериальная гипотензия
Частота неизвестна	Аневризмы и расслоение артерий	Аневризмы и расслоение артерий
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>		
Очень часто	Дисфония	Дисфония
Часто	Тромбоэмболия легочной артерии [†]	Тромбоэмболия легочной артерии [†]
Нечасто	Пневмоторакс	Пневмоторакс
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>		
Очень часто	Диарея Боль в животе ^f Рвота Тошнота Воспаление в полости рта ^g Боль в полости рта ^h Запор Диспепсия Сухость слизистой оболочки полости рта	Диарея Боль в животе ^f Рвота Тошнота Воспаление в полости рта ^g Боль в полости рта ^h Запор Диспепсия Сухость слизистой оболочки полости рта Повышение активности липазы Повышение активности амилазы
Часто	Фистула прямой кишки Метеоризм Повышение активности липазы Повышение активности амилазы	Панкреатит ⁱ Метеоризм
Нечасто	Панкреатит ⁱ	Фистула прямой кишки

Системно-органный класс	Монотерапия (ДРЦЖ и ГЦР)/комбинация с эверолимусом (ПКР)	Комбинация с пембролизумабом (ПКР и РЭ)
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		
Очень часто	Гипоальбуминемия ^{l, *} Повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ)* Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ)* Повышение концентрации билирубина в крови ^{l, *}	Гипоальбуминемия ^{l, *} Повышение активности АСТ* Повышение активности АЛТ* Повышение активности щелочной фосфатазы
Часто	Печеночная недостаточность ^{k, *, †} Печеночная энцефалопатия ^{l, *, †} Повышение активности щелочной фосфатазы Нарушение функции печени Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы Холецистит	Холецистит Нарушение функции печени Повышение концентрации билирубина в крови ^{l, *} Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы
Нечасто	Повреждение клеток печени/гепатит ^m	Печеночная недостаточность ^{k, *, †} Печеночная энцефалопатия ^{l, †} Повреждение клеток печени/гепатит ^m
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		
Очень часто	Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (ЛПЭ) Сыпь Алопеция	Синдром ЛПЭ Сыпь
Часто	Гиперкератоз	Алопеция Гиперкератоз
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>		
Очень часто	Боль в спине Артралгия Миалгия Боль в конечностях Костно-мышечная боль	Боль в спине Артралгия Миалгия Боль в конечностях Костно-мышечная боль
Нечасто	Остеонекроз челюсти	
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>		
Очень часто	Протеинурия*	Протеинурия* Повышение концентрации креатинина в крови
Часто	Эпизоды почечной недостаточности ^{n, *, †} Нарушение функции почек* Повышение концентрации креатинина в крови Повышение концентрации мочевины в крови	Эпизоды почечной недостаточности ^{n, *, †} Повышение концентрации мочевины в крови
Нечасто	Нефротический синдром	Нарушение функции почек* Нефротический синдром
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>		
Очень часто	Утомляемость Астения Периферический отек	Утомляемость Астения Периферический отек

Системно-органный класс	Монотерапия (ДРЩЖ и ГЦР)/комбинация с эверолимусом (ПКР)	Комбинация с пембролизумабом (ПКР и РЭ)
Часто	Чувство дискомфорта	Чувство дискомфорта
Нечасто	Нарушение заживления ран	Негастроинтестинальная фистула ^o Нарушение заживления ран
Частота неизвестна	Негастроинтестинальная фистула ^o	

* См. подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций» данного раздела для получения подробной информации.

[†] Включая случаи с летальным исходом.

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, кровоточивость десен, петехии, легочное кровотечение, ректальное кровотечение, наличие крови в моче, гематома, влагалищное кровотечение, кровоизлияние в конъюнктиву, геморроидальное кровотечение, кровоизлияние во внутричерепную опухоль, кровотечение из гортани, 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 ДРЩЖ: носовое кровотечение, кровохарканье, гематурия, 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 вен пищевода при варикозном расширении, 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 в полости рта включает афтозный стоматит, афтозную язву, эрозию десны, изъязвление десны, образование пузырей на слизистой оболочке полости 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 в языке.

ⁱ Панкреатит включает острый панкреатит.

^j Повышение концентрации билирубина в крови включает гипербилирубинемия, желтуху и повышение концентрации конъюгированного билирубина. Гипоальбуминемия включает снижение 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.

- ^п Эпизоды почечной недостаточности включают острую прerenальную недостаточность, острую почечную недостаточность, острое повреждение почек, некроз почечных канальцев.
- ^о Негастроинтестинальная фистула включает все случаи образования фистул вне желудочно-кишечного тракта, включая трахеальные, трахеоэзофагеальные, эзофагеальные, фистулы женских половых путей и кожные фистулы.

Описание отдельных нежелательных реакций

Артериальная гипертензия (см. раздел 4.4)

ДРЦЖ

В ходе основного клинического исследования фазы III SELECT артериальная гипертензия (включая гипертонический криз, повышение диастолического АД и повышение АД) была зарегистрирована у 72,8% пациентов, получавших ленватиниб, и у 16,0% пациентов, получавших плацебо. Медиана времени до возникновения нежелательной реакции у пациентов, получавших ленватиниб, составляла 16 дней. Реакции 3-й и более высоких степеней тяжести (включая один случай 4-й степени тяжести) имели место у 44,4% пациентов, получавших ленватиниб, 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 ленватиниба (13,4% пациентов). У 1,1% пациентов артериальная гипертензия являлась причиной полной отмены.

ГЦР

В ходе клинического исследования фазы III REFLECT артериальная гипертензия (включая артериальную гипертензию, повышение АД, повышение диастолического АД и ортостатическую гипертензию) была зарегистрирована у 44,5% пациентов, получавших ленватиниб, 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 препарата (3,4% пациентов). У одного (0,2%) пациента артериальная гипертензия являлась причиной полной отмены ленватиниба.

ПКР

В ходе клинического исследования фазы III CLEAR артериальная гипертензия была зарегистрирована у 56,3% пациентов в группе, получавшей ленватиниб + пембролизумаб, и у 42,6% пациентов в группе, получавшей сунитиниб. Реакции степени 3 или выше наблюдались у 28,7% пациентов в группе ленватиниб + пембролизумаб, по сравнению с 19,4% в группе сунитиниба. Медиана времени до начала реакции в группе ленватиниб + пембролизумаб составляла 0,7 месяца. Модификации дозы ленватиниба произошли у 16,8% пациентов с артериальной гипертензией (прерывание дозы у 9,1%, снижение дозы у 11,9% и отмена лечения у 0,9%).

В ходе клинического исследования 205 артериальная гипертензия была зарегистрирована у 41,9% пациентов в группе ленватиниб + эверолимус (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 времени до начала реакции любой либо 3-й степени тяжести и выше в группе ленватиниб + эверолимус составила 4,9 и 6,9 недели соответственно.

РЭ

В ходе клинического исследования фазы III (исследование 309) артериальная гипертензия была зарегистрирована у 65% пациентов в группе ленватиниб + пембролизумаб и у 5,4% пациентов в группе терапии по выбору врача. Реакции степени тяжести 3 или выше наблюдались у 38,4% пациентов в группе ленватиниб + пембролизумаб, по сравнению с 2,3% пациентов в группе терапии по выбору врача. Медиана времени до начала реакции в группе ленватиниб + пембролизумаб составляла 15 дней. Модификации дозы ленватиниба произошли у 27,3% пациентов с артериальной гипертензией (прерывание дозы у 12,8%, снижение дозы у 17,7% и отмена лечения у 2,0%).

Протеинурия (см. раздел 4.4)

ДРИЖ

В ходе основного клинического исследования фазы III SELECT протеинурия была зарегистрирована у 33,7% пациентов, получавших ленватиниб, и у 3,1% пациентов из группы плацебо. Медиана времени до возникновения протеинурии составляла 6,7 недели. 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 препарата (10,7% пациентов). Протеинурия являлась причиной полной отмены ленватиниба у 0,8% пациентов.

ГЦР

В ходе клинического исследования фазы III REFLECT 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 времени до возникновения протеинурии составляла 6,1 недели. В большинстве случаев имело место выздоровление после временной приостановки лечения (6,9% пациентов) или снижения дозы препарата (2,5% пациентов). Протеинурия являлась причиной полной отмены ленватиниба у 0,6% пациентов.

ПКР

В ходе клинических исследований у пациентов с ПКР протеинурия была зарегистрирована у 30,6% пациентов в группе ленватиниб + эверолимус (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 времени до возникновения протеинурии любой либо выше 3-й степени тяжести в группе ленватиниб + эверолимус составляла 6,1 и 20,1 недели соответственно. Протеинурия являлась причиной полной отмены терапии у 4,8% пациентов.

РЭ

В ходе клинического исследования фазы III (исследование 309) протеинурия была зарегистрирована у 29,6% пациентов в группе ленватиниб + пембролизумаб (включая 5,4% случаев 3-й степени тяжести и выше). Медиана времени до начала реакции составляла 34,5 дня. Модификации дозы ленватиниба произошли у 14,3% пациентов (прерывание дозы у 7,6%, снижение дозы у 7,9% и отмена лечения у 1,2%).

Нарушение функции почек или почечная недостаточность (см. раздел 4.4)

ДРИЖ

В ходе основного клинического исследования фазы III SELECT 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).

ГЦР

В ходе клинического исследования фазы III REFLECT у 7,1% пациентов, получавших ленватиниб, развилась почечная недостаточность/нарушение функции почек. Случаи 3-й степени тяжести и выше наблюдались у 1,9% пациентов, получавших ленватиниб.

ПКР

В ходе клинических исследований у пациентов с ПКР 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).

РЭ

В ходе клинического исследования фазы III (исследование 309) у 18,2% пациентов в группе ленватиниб + пембролизумаб развилась почечная недостаточность/нарушение функции почек (включая 4,2% случаев 3-й степени тяжести и выше). Медиана времени до начала реакции составляла 86,0 дня. Модификации дозы ленватиниба произошли у 6,2% пациентов (прерывание дозы у 4,7%, снижение дозы у 1,7% и отмена лечения у 1,2%).

Сердечная дисфункция (см. раздел 4.4)

ДРЩЖ

В ходе основного клинического исследования фазы III SELECT 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 в группе плацебо (случаев 3-й степени тяжести и выше не зафиксировано).

ГЦР

В ходе клинического исследования фазы III REFLECT о сердечной дисфункции (включая застойную сердечную недостаточность, кардиогенный шок и сердечно-легочную недостаточность) сообщалось у 0,6% пациентов в группе ленватиниба (включая 0,4% случаев 3-й степени тяжести и выше).

ПКР

В ходе клинических исследований у пациентов с ПКР сообщалось о снижении фракции выброса/сердечной недостаточности у 4,8% пациентов в группе ленватиниб + эверолимус (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 времени до возникновения снижения фракции выброса/сердечной недостаточности любой либо выше 3-й степени тяжести у пациентов в группе ленватиниб + эверолимус составляла 15,7 и 32,8 недели соответственно.

РЭ

В ходе клинического исследования фазы III (исследование 309) сообщалось о сердечной дисфункции у 1,0% пациентов в группе ленватиниб + пембролизумаб (включая 0,5% случаев 3-й степени тяжести и выше). Медиана времени до начала реакции составила 112,0 дня. Модификации дозы ленватиниба произошли у 0,5% пациентов (прерывание дозы у 0,2%, снижение дозы у 0,2% и отмена лечения у 0,2%).

Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES)/синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (PRLS) (см. раздел 4.4)

ДРЦЖ

В ходе основного клинического исследования фазы III SELECT зафиксирован один случай PRES (2-й степени тяжести) в группе ленватиниба и ни одного случая в группе плацебо.

ГЦР

В ходе клинического исследования фазы III REFLECT зафиксирован один случай PRES (2-й степени тяжести) в группе ленватиниба.

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.

ПКР

В ходе клинических исследований у пациентов с ПКР зафиксирован один случай PRES (3-й степени тяжести) в группе ленватиниба, произошедший после 18,4 недели терапии. В группе ленватиниб + эверолимус и в группе монотерапии эверолимусом ни одного случая не зафиксировано.

Гепатотоксическое действие (см. раздел 4.4)

ДРЦЖ

В ходе основного клинического исследования фазы III SELECT 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 – АЛТ (7,7% пациентов в группе ленватиниба и 0% пациентов в группе плацебо) и АСТ (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% пациентов в группе плацебо). Медиана 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 отмене препарата – у 0,4% пациентов.

ГЦР

В ходе клинического исследования фазы III REFLECT наиболее частые нежелательные реакции со стороны печени в группе ленватиниба включали повышение концентрации билирубина в крови (14,9%), повышение активности АСТ (13,7%), повышение активности АЛТ (11,1%), гипоальбуминемию (9,2%), печеночную энцефалопатию (8,0%), повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы (7,8%) и повышение активности щелочной фосфатазы крови (6,7%). Медиана времени до возникновения гепатотоксических нежелательных реакций составляла 6,4 недели.

Гепатотоксические нежелательные реакции 3-й степени тяжести и выше наблюдались у 26,1% пациентов в группе ленватиниба. Печеночная недостаточность (включая смертельные исходы) наблюдалась у 3,2% пациентов (все случаи 3-й степени тяжести и выше). Печеночная энцефалопатия (включая 4 смертельных исхода) наблюдалась у 8,4% пациентов (в том числе 5,5% случаев 3-й степени тяжести и выше). В группе ленватиниба произошло 17 (3,6%) случаев смерти из-за проявлений гепатотоксичности и 4 (0,8%) случаев смерти в группе сорафениба. Гепатотоксические нежелательные реакции

приводили к временной приостановке лечения ленватинибом у 12,2% пациентов, к снижению дозы – у 7,4% пациентов и к полной отмене препарата – у 5,5% пациентов.

ПКР

В ходе клинического исследования фазы III CLEAR наиболее частыми нежелательными реакциями со стороны печени в группе, получавшей ленватиниб + пембролизумаб, были повышение активности ферментов печени, включая повышение активности АЛТ (11,9%), АСТ (11,1%) и билирубина в крови (4,0%). Подобные события произошли в группе, получавшей сунитиниб, с частотой 10,3, 10,9 и 4,4% соответственно. Медиана времени до появления реакций со стороны печени составляла 3,0 месяца (любой степени тяжести) в группе, получавшей ленватиниб + пембролизумаб, и 0,7 месяца в группе, получавшей сунитиниб. Реакции 3-й степени тяжести со стороны печени наблюдались у 9,9% пациентов, получавших ленватиниб + пембролизумаб, и у 5,3% пациентов, получавших сунитиниб. Реакции со стороны печени привели к прерыванию приема и снижению дозы ленватиниба у 8,5 и 4,3% пациентов соответственно и к полной отмене ленватиниба у 1,1% пациентов.

В ходе клинического исследования 205 наиболее частые нежелательные реакции со стороны печени включали повышение активности ферментов печени (АЛТ – в 9,7% случаев, АСТ – в 4,8% случаев, щелочной фосфатазы – в 4,8% случаев и билирубина – в 3,2% случаев). Медиана времени до возникновения нарушений со стороны печени любой либо выше 3-й степени тяжести у пациентов в группе ленватиниб + эверолимус составляла 6,7 и 14,2 недели соответственно. Случаи нарушений со стороны печени 3-й степени тяжести зарегистрированы у 3,2% пациентов в группе ленватиниб + эверолимус. 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.

РЭ

В ходе клинического исследования фазы III (исследование 309) сообщалось о гепатотоксичности у 33,7% пациентов в группе ленватиниб + пембролизумаб (включая 12,1% случаев 3-й степени тяжести и выше). Медиана времени до начала реакции составляла 56,0 дня. Модификации дозы ленватиниба произошли у 11,3% пациентов (прерывание дозы у 7,9%, снижение дозы у 3,0% и отмена лечения у 3,2%).

Тромбоэмболии артерий (см. раздел 4.4)

ДРЦЖ

В ходе основного клинического исследования фазы III SELECT случаи тромбоэмболии артерий зафиксированы у 5,4% пациентов из группы ленватиниба и у 2,3% пациентов из группы плацебо.

ГЦР

В ходе клинического исследования фазы III REFLECT случаи тромбоэмболии артерий зафиксированы у 2,3% пациентов, получавших ленватиниб.

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.

ПКР

В ходе клинического исследования фазы III CLEAR 5,4% пациентов в группе, получавшей ленватиниб + пембролизумаб, сообщали о случаях тромбоэмболии артерий (из которых

3,7% имели степень тяжести ≥ 3), по сравнению с 2,1% пациентов в группе, получавшей сунитиниб (из которых 0,6% имели степень тяжести ≥ 3). Случаев с летальным исходом не выявлено. Наиболее частыми случаями тромбоэмболии артерий в группе ленватиниб + пембролизумаб были острый инфаркт миокарда (1,7%) и инфаркт миокарда (1,7%). Один случай инфаркта миокарда (0,3%) произошел в группе, получавшей сунитиниб. Медиана времени до начала тромбоэмболии артерий составляла 10,4 месяца в группе, получавшей ленватиниб + пембролизумаб.

В ходе клинического исследования 205 случаи тромбоэмболии артерий зафиксированы у 1,6% пациентов в группе ленватиниб + эверолимус. Время до возникновения составило 69,6 недели. В группе эверолимуса тромбоэмболии артерий зафиксированы у 6,0% пациентов (включая 4,0% случаев 3-й степени тяжести и выше).

РЭ

В ходе клинического исследования фазы III (исследование 309) сообщалось о случаях тромбоэмболии артерий у 3,7% пациентов в группе ленватиниб + пембролизумаб (включая 2,2% случаев 3-й степени тяжести и выше). Медиана времени до начала реакции составляла 59,0 дня. Модификации дозы ленватиниба произошли у 2,2% пациентов (прерывание дозы у 0,2% и отмена лечения у 2,0%).

Кровотечения (см. раздел 4.4)

ДРЦЖ

В ходе основного клинического исследования фазы III SELECT кровотечения были зарегистрированы у 34,9% пациентов в группе ленватиниба (из которых 1,9% имели степень тяжести ≥ 3) и у 18,3% пациентов в группе плацебо (из которых 3,1% имели степень тяжести ≥ 3). 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%), гематохезию (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%).

Медиана 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 реакций (3,4 и 3,8%), реакций, потребовавших отмены лечения (1,1 и 1,5%), а также приведших к приостановке приема ленватиниба (3,4 и 3,8%) или к снижению его дозы (0,4 и 0%).

ГЦР

В ходе клинического исследования фазы III REFLECT кровотечения были зарегистрированы у 24,6% пациентов (включая 5,0% 3-й степени тяжести и выше). 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 времени до первого эпизода кровотечения составляла 11,9 недели. Кровотечения приводили к приостановке терапии у 3,2%, к снижению его дозы – у 0,8% и к полной отмене препарата – у 1,7% пациентов.

ПКР

В ходе клинического исследования 205 кровотечения были зарегистрированы у 38,7% пациентов в группе ленватиниб + эверолимус (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 времени до первого эпизода кровотечения любой либо выше 3-й степени тяжести в группе ленватиниб + эверолимус составляла 10,2 и 7,6 недели соответственно. Частота возникновения серьезных кровотечений (внутричерепное кровоизлияние, желудочное кровотечение и гемартроз) составила 4,8%. Отмена терапии по причине кровотечений зарегистрирована у 3,2% пациентов в группе ленватиниб + эверолимус. Был зарегистрирован один случай летального исхода по причине внутричерепного кровоизлияния в группе ленватиниб + эверолимус и один случай летального исхода по причине внутричерепного кровоизлияния в группе ленватиниба в монотерапии.

РЭ

В ходе клинического исследования фазы III (исследование 309) сообщалось о случаях кровотечений у 24,4% пациентов, получавших ленватиниб + пембролизумаб, а реакции 3-й степени тяжести наблюдались у 3,0% пациентов. Медиана времени до начала реакции составляла 65,0 дня. Модификации дозы произошли у 4,4% пациентов (прерывание дозы у 2,2%, снижение дозы у 1,2% и отмена лечения у 1,7%).

Гипокальциемия (см. раздел 4.4, Удлинение интервала QT)

ДРЦЖ

В ходе основного клинического исследования фазы III SELECT гипокальциемия была зарегистрирована у 12,6% пациентов, получавших ленватиниб, и ни у одного из пациентов, получавших плацебо. Медиана времени до первого обнаружения гипокальциемии у пациентов из группы ленватиниба составляла 11,1 недели. Гипокальциемия 3-й и 4-й степени тяжести имела место у 5,0% пациентов, получавших ленватиниб, и у 0 пациентов, получавших плацебо. В большинстве случаев реакция устранялась в результате поддерживающего лечения, не приводя к необходимости в приостановке лечения или снижении 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.

ГЦР

В ходе клинического исследования фазы III REFLECT гипокальциемия наблюдалась у 1,1% пациентов (включая 0,4% 3-й степени тяжести и выше). Случай гипокальциемии, потребовавший прерывания приема ленватиниба, имел место у одного пациента (0,2%), и не было отмечено случаев коррекции дозы или полной отмены препарата.

ПКР

В ходе клинического исследования 205 гипокальциемия была зарегистрирована у 8,1% в группе ленватиниб + эверолимус (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 времени до первого обнаружения гипокальциемии любой либо выше 3-й степени тяжести в группе ленватиниб + эверолимус составляла 28,3 и 45,9 недели соответственно. Зарегистрирован один случай гипокальциемии 4-й степени тяжести, вызванной терапией. Гипокальциемия не приводила к приостановке лечения, снижению дозы препаратов или к их отмене.

РЭ

В ходе клинического исследования фазы III (исследование 309) гипокальциемия была зарегистрирована у 3,9% пациентов, получавших ленватиниб + пембролизумаб, а реакции 3-й степени тяжести наблюдались у 1,0% пациентов. Медиана времени до начала реакции составляла 148,0 дня. Модификации дозы произошли у 0,2% пациентов (прерывание дозы).

Образование фистул и гастроинтестинальная перфорация (см. раздел 4.4)

ДРИЖ

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

ГЦР

В ходе клинического исследования фазы III REFLECT случаи гастроинтестинальной перфорации и образования фистул зафиксированы у 1,9% пациентов из группы ленватиниба.

ПКР

В ходе клинического исследования 205 случаи перфоративного аппендицита (3-й степени тяжести) зафиксированы у 1,6% пациентов в группе ленватиниб + эверолимус и ни у одного из пациентов в группах монотерапии ленватинибом или эверолимусом.

РЭ

В ходе клинического исследования фазы III (исследование 309) случаи гастроинтестинальной перфорации и образования фистул зафиксированы у 2,5% пациентов, получавших ленватиниб + пембролизумаб (все 3-й степени тяжести). Медиана времени до начала реакции составляла 117,0 дня. Модификации дозы произошли у 1,0% пациентов (отмена лечения).

Образование фистул, отличных от гастроинтестинальных (см. раздел 4.4)

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 (см. раздел 4.4)

ДРИЖ

В ходе основного клинического исследования фазы III SELECT 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 случая в группе плацебо.

ГЦР

В ходе клинического исследования фазы III REFLECT случаи удлинения интервала QT/QTc зафиксированы у 6,9% пациентов из группы ленватиниба. Случаи удлинения интервала QTcF до значения более 500 мс составили 2,4%.

ПКР

В ходе клинического исследования 205 случаи удлинения интервала QTc более чем на 60 мс зафиксированы у 11% пациентов в группе ленватиниб + эверолимус. Случаи удлинения интервала QTc до значения более 500 мс зафиксированы у 6% пациентов в группе ленватиниб + эверолимус. Случаев удлинения интервала QTc до значения более 500 мс или более чем на 60 мс в группе монотерапии эверолимусом не зафиксировано.

РЭ

В ходе клинического исследования фазы III (исследование 309) случаи удлинения интервала QT зафиксированы у 3,9% пациентов, получавших ленватиниб + пембролизумаб (включая 0,5% случаев 3-й степени тяжести). Медиана времени до начала реакции составляла 115,5 дня. Модификации дозы произошли у 0,7% пациентов (прерывание дозы у 0,2% и снижение дозы у 0,5%).

Повышение уровня ТТГ в крови (см. раздел 4.4, Нарушение супрессии уровня тиреотропного гормона в крови/дисфункция щитовидной железы)

ДРЩЖ

В ходе основного клинического исследования фазы III SELECT уровень ТТГ на этапе включения в исследование составлял 0,5 мЕд/л или менее у 88% пациентов. У пациентов с нормальным уровнем ТТГ в 57% случаев наблюдалось его повышение у пациентов, получавших ленватиниб, против 14% случаев в группе плацебо.

ГЦР

В ходе клинического исследования фазы III REFLECT уровень ТТГ на этапе включения в исследование был ниже верхнего предела нормы у 89,6% пациентов. Повышение уровня ТТГ выше верхнего предела нормы наблюдалось после начала терапии у 69,6% пациентов, принимавших ленватиниб.

ПКР

В ходе клинического исследования фазы III CLEAR гипотиреоз развивался у 47,2% пациентов в группе, получавшей ленватиниб + пембролизумаб, и у 26,5% пациентов в группе, получавшей сунитиниб. В целом большинство случаев гипотиреоза в группе, получавшей ленватиниб + пембролизумаб, было 1-й или 2-й степени тяжести. Гипотиреоз 3-й степени тяжести был зарегистрирован у 1,4% пациентов в группе, получавшей ленватиниб + пембролизумаб, по сравнению с отсутствием в группе, получавшей сунитиниб. У пациентов с нормальным уровнем ТТГ на этапе включения в исследование повышение уровня ТТГ наблюдалось у 85,0% пациентов, получавших ленватиниб + пембролизумаб, по сравнению с 65,6% пациентов, получавших сунитиниб. У пациентов, получавших ленватиниб + пембролизумаб, случаи гипотиреоза привели к модификации дозы ленватиниба (снижение или прерывание приема) у 2,6% пациентов и к отмене ленватиниба у одного пациента.

В ходе клинического исследования 205 гипотиреоз был зарегистрирован у 24% пациентов в группе ленватиниб + эверолимус и у 2% пациентов, получавших эверолимус в монотерапии. Все случаи гипотиреоза в группе ленватиниб + эверолимус были 1-й или 2-й степени тяжести. У пациентов с нормальным уровнем ТТГ в 60,5% случаев наблюдалось его повышение в группе ленватиниб + эверолимус против ни одного случая в группе монотерапии эверолимусом.

РЭ

В ходе клинического исследования фазы III (исследование 309) гипотиреоз был зарегистрирован у 68,2% пациентов, получавших ленватиниб + пембролизумаб, реакции 3-й степени тяжести наблюдались у 1,2% пациентов. Медиана времени до начала реакции составляла 77,9 дня. Модификации дозы произошли у 3,4% пациентов (прерывание дозы у 2,7%, снижение дозы у 0,7% и отмена лечения у 0,2%).

Диарея (см. раздел 4.4)

ДРЩЖ

В ходе основного клинического исследования фазы III SELECT 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).

ГЦР

В ходе клинического исследования фазы III REFLECT случаи диареи зафиксированы у 38,7% пациентов из группы ленватиниба.

ПКР

В ходе клинического исследования 205 случаев диареи зафиксированы у 80,6% пациентов в группе ленватиниб + эверолимус (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 времени до первого проявления диареи любой либо выше 3-й степени тяжести в группе ленватиниб + эверолимус составляла 4,1 и 8,1 недели 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.

РЭ

В ходе клинического исследования фазы III (исследование 309) диарея была зарегистрирована у 54,2% пациентов, получавших ленватиниб + пембролизумаб (включая 7,6% случаев 3-й степени тяжести и выше).

Прочие особые популяции

Пациенты пожилого возраста

ДРЦЖ

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

ГЦР

Пациенты в возрасте 75 лет и старше имели более высокую вероятность развития артериальной гипертензии, протеинурии, снижения аппетита, астении, дегидратации, головокружений и печеночной энцефалопатии. Печеночная энцефалопатия встречалась более чем в 2 раза чаще у пациентов в возрасте ≥ 75 лет (17,2%), чем у пациентов младше 75 лет (7,1%). Печеночная энцефалопатия, как правило, была связана с неблагоприятными характеристиками заболевания на этапе включения в исследование или с применением сопутствующих лекарственных средств. Нежелательные явления, связанные с тромбозом артерий, также наблюдались чаще у данной группы пациентов.

ПКР

Пациенты в возрасте 75 лет и старше имели более высокую ($\geq 10\%$ разница) частоту развития протеинурии, чем пациенты в возрасте < 65 лет.

Пол

ДРЦЖ

У пациентов женского пола 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.

ГЦР

У пациентов женского пола чаще наблюдалась гипертензия, утомляемость и удлинение интервала QT на ЭКГ. У мужчин наблюдалось повышение частоты дисфонии (26,5%), по сравнению с женщинами (12,3%), снижения веса и снижения количества тромбоцитов. Печеночная недостаточность наблюдалась только у пациентов мужского пола.

ПКР

Частота возникновения диареи у мужчин была выше (разница $\geq 10\%$), чем у женщин.

Расовая принадлежность

ДРЦЖ

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.

ГЦР

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.

ПКР

Пациенты азиатского происхождения имели более высокую ($\geq 10\%$ разница) частоту возникновения синдрома ЛПЭ, протеинурии и гипотиреоза (включая повышение уровня гормонов щитовидной железы в крови), чем пациенты европеоидной расы, в то время как пациенты европеоидной расы чаще страдали утомляемостью, тошнотой, артралгией, рвотой и астенией.

Пациенты с наличием артериальной гипертензии на этапе включения в исследование

ДРЦЖ

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 желудочно-кишечного тракта (болей в животе, диареи и рвоты).

ПКР

Пациенты с наличием артериальной гипертензии на этапе включения в исследование имели более высокую частоту возникновения протеинурии.

Пациенты с нарушением функции печени

ДРЦЖ

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.

ГЦР

Пациенты с ГЦР и исходным показателем 6 баллов по шкале Чайлд–Пью (около 20% пациентов в исследовании REFLECT) имели более высокую частоту снижения аппетита, утомляемости, протеинурии, печеночной энцефалопатии и печеночной недостаточности по сравнению с теми, у кого исходный показатель составил 5 баллов. Случаи гепатотоксичности и кровотечений также наблюдались чаще у таких пациентов.

Пациенты с нарушением функции почек

ДРЦЖ

У пациентов с 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.

ГЦР

У пациентов с 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

ДРЦЖ

Пациенты 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010005, г. Астана, район Байконур, ул. А.Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

<http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

Министерство здравоохранения Республики Беларусь, РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, Республика Беларусь, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э.Габриеляна» АОЗТ

г. Ереван, 0051, пр. Комитаса, 49/5

Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

<http://www.pharm.am/index.php/ru>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения Кыргызской Республики

720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Телефон: (996) 312 21-92-86

<http://www.pharm.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

Сообщалось о случаях передозировки левлатинибом, включая однократный прием в дозе 144 мг, что в 6 раз превышает рекомендуемую суточную дозу. Случаи сопровождались возникновением нежелательных реакций, согласующихся с изученным профилем безопасности левлатиниба (например, возникновением почечной или сердечной недостаточности), либо сообщений о нежелательных реакциях не было. Летальный случай в результате полиорганной недостаточности произошел у пациента, который получил левлатиниб однократно в дозе 120 мг.

Лечение

Специфический антидот при передозировке левлатинибом отсутствует. Ожидается, что в результате высокой степени связывания с белками плазмы крови левлатиниб не может быть выведен из организма с помощью диализа. В случае подозрения на передозировку необходимо прекратить прием левлатиниба и при необходимости начать соответствующую поддерживающую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; другие ингибиторы протеинкиназ.
Код АТХ: L01EX08.

Ленватиниб 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 (VEGF) – 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.

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.

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.

Взаимосвязь появления артериальной гипертензии на фоне лечения ленватинибом с особенностями его механизма действия отдельно не изучалась, но предположительно развитие гипертензии связано с ингибированием рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) второго типа, VEGFR2, клеток эндотелия сосудов. Аналогично, не изучалась взаимосвязь особенностей механизма действия ленватиниба с развитием протеинурии, предположительно ее возникновение обусловлено ингибированием рецепторов VEGFR1 и VEGFR2 в подоцитах почечного клубочка.

Механизм действия ленватиниба на гипотиреоз полностью не выяснен.

Клиническая эффективность и безопасность

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ), 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.

Основными конечными показателями эффективности были 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 ленватиниб, 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.

Исследование фазы II – подтверждение дозы

Доступны дополнительные данные по эффективности и безопасности из многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования Фазы II (исследование 211) не меньшей эффективности с участием 152 пациентов, разработанного для определения того, может ли начальная доза 18 мг по сравнению с 24 мг ленватиниба один раз в день обеспечить аналогичную эффективность, основанную на ЧОО согласно оценке исследователя (по RECIST 1.1), и улучшенный профиль безопасности на 24-й неделе.

Первичная конечная точка безопасности продемонстрировала, что частота возникновения нежелательных реакций 3-й степени тяжести или выше, вызванных терапией на 24-й неделе, была сопоставима в группах лечения 24 мг и 18 мг.

В целом данные по эффективности показывают, что начальная доза 18 мг не является подходящей альтернативой одобренной начальной дозе 24 мг.

Почечно-клеточный рак (ПКР)

Терапия первой линии у пациентов с ПКР (в комбинации с пембролизумабом)

Эффективность ленватиниба в комбинации с пембролизумабом изучалась в исследовании 307 (CLEAR), многоцентровом открытом рандомизированном исследовании, в котором участвовали 1069 пациентов с прогрессирующим ПКР в условиях терапии первой линии. Пациенты включались в исследование независимо от статуса экспрессии рецептора PD-L1 опухоли.

Первичным критерием оценки эффективности была ВБП на основании RECIST 1.1 согласно IRC. Основные вторичные критерии оценки эффективности включали общую выживаемость (ОВ) и частоту объективного ответа (ЧОО). Медианная продолжительность лечения для группы ленватиниб + пембролизумаб составила 17,0 месяца. Терапия комбинацией ленватиниба с пембролизумабом показала статистически значимое улучшение ВБП, ОВ и ЧОО по сравнению с терапией сунитинибом.

Терапия второй линии у пациентов с ПКР (в комбинации с эверолимусом)

Многоцентровое рандомизированное открытое исследование 205 было проведено для определения безопасности и эффективности применения ленватиниба отдельно или в комбинации с эверолимусом у участников с неоперабельным распространенным или метастатическим ПКР. Исследование состояло из части фазы определения дозы 1b и части фазы 2. Часть фазы 1b включала 11 пациентов, которые получали комбинацию 18 мг ленватиниба плюс 5 мг эверолимуса. В часть фазы 2 было включено в общей сложности 153 пациента с неоперабельным распространенным или метастатическим ПКР после 1 предшествующей анти-VEGF-таргетной терапии.

Первичным критерием эффективности, основанным на оценке ответа опухоли

исследователем, была ВБП группы ленватиниб + эверолимус по сравнению с группой эверолимуса и группы ленватиниба по сравнению с группой эверолимуса. Другие показатели эффективности включали ОВ и ЧОО по оценке исследователя. Оценку опухоли проводили в соответствии с RECIST 1.1.

Группа ленватиниб плюс эверолимус продемонстрировала статистически и клинически значимое улучшение ВБП по сравнению с группой эверолимуса. В группе ленватиниба также отмечалось улучшение ВБП по сравнению с группой эверолимуса. Общая выживаемость была выше в группе ленватиниб плюс эверолимус. Это исследование не обладало статистической мощностью для анализа ОВ.

Лечебный эффект комбинации препаратов в отношении ВБП и ЧОО был также подтвержден апостериорным ретроспективным независимым обзором результатов сканирования в слепом режиме. Группа ленватиниб плюс эверолимус продемонстрировала статистически и клинически значимое улучшение ВБП по сравнению с группой эверолимуса. Результаты по показателю ЧОО соответствовали оценкам исследователей: 35,3% в группе ленватиниб плюс эверолимус, с одним полным ответом и 17 частичными ответами; ни у одного пациента не возникало объективного ответа в группе эверолимуса в пользу группы ленватиниб + эверолимус.

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР)

Было проведено многоцентровое открытое клиническое исследование с участием 954 пациентов с неоперабельным ГЦР, 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 категории 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 (ВДП) по сравнению с сорафенибом с медианой ВДП более чем в два раза выше, чем у сорафениба. Ретроспективный независимый анализ снимков подтвердил оценку вторичных конечных точек ВБП, ВДП и ЧОО.

Оценка качества жизни (QoL) у пациентов с ГЦР

Были использованы три анкеты оценки качества жизни: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC18 и EQ-5D-3L.

По сравнению с пациентами, получавшими ленватиниб, пациенты, получавшие сорафениб, испытывали больший риск более быстрого времени для клинически значимого ухудшения симптомов и функции для области диареи из анкеты EORTC QLQ-C30.

Рак эндометрия (РЭ)

Эффективность ленватиниба в комбинации с пембролизумабом изучалась в рандомизированном многоцентровом открытом Исследовании 309, проводившемся у

827 пациенток с прогрессирующим РЭ, ранее получавших хотя бы одну схему химиотерапии препаратами платины, в том числе при проведении неоадьювантной и адьювантной терапии, из которых 411 пациенток получали лечение ленватинибом и пембролизумабом, а в контрольной группе доксорубицином (n=306) или паклитакселом (n=110) по выбору врача-исследователя. Среди 697 пациентов с отсутствием высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H) или нарушений системы репарации ДНК (dMMR) 346 пациентов были рандомизированы в группу ленватиниба в комбинации с пембролизумабом, а 351 пациент – в группу доксорубицина (n=254) или паклитаксела (n=97) по выбору исследователя. Лечение ленватинибом и пембролизумабом продолжалось до прогрессирования заболевания по критериям RECIST 1.1, подтвержденного независимой централизованной оценкой в слепом режиме (BICR), до развития неприемлемой токсичности или для пембролизумаба – максимум 24 месяца. Терапия комбинацией ленватиниба с пембролизумабом показала статистически значимое улучшение ВБП и ОВ по сравнению с химиотерапией по выбору врача-исследователя по независимой централизованной оценке в слепом режиме по критериям RECIST 1.1. ЧОО в группе комбинированной терапии ленватинибом и пембролизумабом составила 30,3% по сравнению с 15,1% при лечении доксорубицином или паклитакселом.

Удлинение интервала QT

Однократная доза 32 мг ленватиниба не увеличивала интервал QT/QTc на основании результатов тщательного исследования QT у здоровых добровольцев; однако увеличение интервала QT/QTc было зарегистрировано чаще у пациентов, получавших ленватиниб, чем у пациентов, получавших плацебо (см. разделы 4.4 и 4.8).

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические параметры ленватиниба изучались у здоровых взрослых людей, взрослых людей с печеночной недостаточностью, почечной недостаточностью и солидными опухолями.

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 препарата с пищей здоровыми добровольцами достижение максимальных концентраций препарата в плазме крови замедлялось на 2 часа.

Абсолютная биодоступность ленватиниба в организме человека не определена, однако данные исследования баланса масс позволяют предположить, что она составляет около 85%.

Распределение

В условиях *in vitro* ленватиниб продемонстрировал высокую степень связывания с белками плазмы крови человека, которая варьировала от 98 до 99% (0,3–30 мкг/мл мезилата). Препарат связывался преимущественно с альбумином и в незначительной степени – с альфа-1-кислым гликопротеином и гамма-глобулином. Подобное связывание с белками плазмы (от 97 до 99%) без зависимости от концентраций ленватиниба (от 0,2 до 1,2 мкг/мл) наблюдалось в плазме от печеночной недостаточности, почечной недостаточности и здоровых субъектов.

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 леватиниб является субстратом Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и не является субстратом белков-переносчиков органических анионов и катионов (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K) или белка-переносчика солей желчных кислот (BSEP). В цитозоле печени человека леватиниб не ингибировал активность альдегидоксидазы. У пациентов средний кажущийся объем распределения (V_z/F) первой дозы варьировал от 50,5 до 92 л и в целом был постоянным для групп доз от 3,2 мг до 32 мг. Аналогичный средний кажущийся объем распределения в устойчивом состоянии (V_z/F_{ss}) также в целом был постоянным и составлял от 43,2 до 121 л.

Биотрансформация

Изофермент CYP3A4 является преобладающей (>80%) изоформой цитохрома P450, участвующей в P450-опосредованном метаболизме леватиниба *in vitro*. *In vivo* индукторы и ингибиторы изофермента CYP3A4 оказывали минимальное воздействие на экспозицию леватиниба (см. раздел 4.5).

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

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

Исследования баланса массы и экскреции леватиниба показали, что препарат подвергается активному метаболизму в организме человека. Основные установленные пути метаболизма препарата 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 цистеинил-глицина 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 леватиниба в плазме крови снижается биэкспоненциально. Период полувыведения леватиниба в фазе элиминации составляет примерно 28 часов.

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

Линейность/нелинейность

Пропорциональность показателей дозе препарата и накопление препарата в организме

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

Ленватиниб 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.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

Фармакокинетика ленватиниба изучалась у 6 пациентов с легкой и средней степенью тяжести печеночной недостаточности (класс А и В по шкале Чайлд–Пью соответственно), которые получали препарат в однократных дозах по 10 мг. У 6 пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд–Пью) препарат 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 печеночной недостаточности, составлял приблизительно 119, 107 и 180% (соответственно) от уровня его экспозиции у пациентов с нормальной функцией печени. Было установлено, что связывание с белками плазмы у пациентов с печеночной недостаточностью и здоровых добровольцев было сходным, зависимости от концентрации не наблюдалось (см. раздел 4.2).

Данных по пациентам с ГЦР и средней степенью печеночной недостаточности (класс В по шкале Чайлд–Пью, 3 пациента, получавших ленватиниб в основном исследовании) недостаточно. Данные по пациентам с ГЦР и тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по шкале Чайлд–Пью) отсутствуют. Ленватиниб в основном выводится печенью, и экспозиция в этих группах пациентов может быть увеличена.

Медиана периода полувыведения препарата имела сопоставимые значения у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности, варьировала от 26 до 31 часа и была аналогичной у здоровых добровольцев. Часть дозы ленватиниба, выведенной 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 получали препарат 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 или тяжелой степенью почечной недостаточности составил 101, 90 и 122% соответственно, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

Было установлено, что связывание с белками плазмы у пациентов с почечной недостаточностью и здоровых добровольцев было сходным, зависимости от концентрации не наблюдалось (см. раздел 4.2).

Влияние возраста, пола, массы тела и расовой принадлежности

По результатам популяционного фармакокинетического анализа у пациентов, получавших ленватиниб в дозах до 24 мг один раз в сутки, возраст, пол, масса тела и расовая принадлежность (японцы по сравнению с другими, европеоиды по сравнению с другими) не оказали значительного влияния на клиренс ленватиниба (см. раздел 4.2).

Дети

Исследования ленватиниба у детей не проводились.

5.3. Данные доклинической безопасности

В исследованиях токсичности многократных доз (до 39 недель) ленватиниб вызывал токсикологические изменения в различных органах и тканях, обусловленные предполагаемым фармакологическим действием ленватиниба, являющегося ингибитором тирозинкиназы рецепторов VEGF, а также ингибированием ангиогенеза, в том числе гипоцеллюлярностью яичек, атрезией фолликулов в яичниках и поражением артерий (артериальным фибриноидным некрозом, медиальной дегенерацией или кровоизлиянием) у крыс, собак и яванских макаков.

В конце 4-недельного периода восстановления у всех видов животных, участвовавших в исследовании, наблюдалась обратимость токсикологических изменений. Органы-мишени у молодых крыс, которым вводили ленватиниб в дозах до 10 мг/кг, были теми же, что и у взрослых крыс. Однако смертность у молодых крыс, получавших препарат в дозе 10 мг/кг, наступала раньше, чем у взрослых крыс, получавших такую же дозу. Также у молодых крыс наблюдались задержка роста и вторичная задержка физического развития.

Генотоксичность

Ленватиниб не проявлял мутагенного действия в тесте Эймса и анализе с использованием клеток лимфомы мышей, проводимых *in vitro*, а также не проявлял кластогенной активности в микроядерном тесте, проводимом *in vivo* на крысах.

Канцерогенность

Исследований канцерогенности ленватиниба не проводилось.

Репродуктивная токсичность и эмбриотоксичность

Для оценки влияния ленватиниба на фертильность специальных исследований на животных не проводилось. Однако в исследованиях токсичности многократных доз, проводимых на животных, наблюдались изменения в яичках и яичниках при объемах потребления ниже ожидаемых в рамках клинических испытаний (на основе AUC) и применении в максимальной рекомендуемой дозе для человека.

Введение ленватиниба во время органогенеза приводило к эмбриолетальности и тератогенности как у крыс, так и у кроликов при объемах потребления ниже, чем в рамках клинических испытаний (на основе AUC или площади поверхности тела соответственно), при применении в максимальной рекомендуемой дозе для человека. У крыс пороки развития костно-мышечной системы плода наблюдались при дозах 0,1 мг/кг и выше, а максимальная доза, не вызывающая обнаруживаемого вредного воздействия на плод (NOAEL), у крыс не определялась. У кроликов аномалии развития плода отмечались при дозах 0,1 и 0,5 мг/кг. В исследовании на кроликах максимальная доза, не вызывающая обнаруживаемого вредного воздействия на плод, составляла 0,03 мг/кг. Эти данные указывают на то, что ленватиниб обладает тератогенным потенциалом, вероятно, связанным с тем, что ленватиниб проявляет фармакологическую активность, характерную для антиангиогенного средства.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы:

Кальция карбонат
Гипролоза с низкой степенью замещения
Маннитол (E421)
Целлюлоза микрокристаллическая тип 101
Целлюлоза микрокристаллическая тип 102
Гипролоза
Тальк

Состав капсул

Капсулы 4 мг

Капсула гипромеллозная № 3 [корпус: железа оксид желтый (E172), гипромеллоза; крышка: железа оксид желтый (E172), гипромеллоза].

Капсулы 10 мг

Капсула гипромеллозная № 3 [корпус: титана диоксид (E171), гипромеллоза; крышка: титана диоксид (E171), гипромеллоза].

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

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 содержимое первичной упаковки

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой (материал комбинированный для холодной формовки) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 капсул в банку полимерную (из полиэтилена высокой плотности) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полипропилена) с влагопоглотителем и контролем первого вскрытия.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку, 3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного.

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

Лицам, обеспечивающим уход за пациентами, не следует открывать капсулы, чтобы избежать повторяющегося воздействия на них содержимого капсул.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
АО «Р-Фарм»
123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
Электронная почта: info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Армения, Кыргызская Республика

АО «Р-Фарм»
123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
Электронная почта: info@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Казахстан

ТОО «Р-Фарм Казахстан»
Республика Казахстан, город Алматы, Бостандыкский район, Проспект Аль-Фараби, дом 17/1, (ПФЦ «Нурл-Тау» блок 5Б) н.п №18, почтовый индекс 050059
Телефон: +7 (727) 325-01-00 (4024)
Факс: +7 (727) 325-02-00, +7 (727) 325-03-00
Электронная почта: safety_KZ@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Беларусь

220035, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Тимирязева, д. 72, оф. 1210
Телефон: +375 33 357 58 65
Электронная почта: safety_BY@rpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ЛЕНВАТАРА доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети Интернет: <https://www.eaeunion.org/>.