

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

### **Ленвима<sup>®</sup>**

**Регистрационный номер:** ЛП-003398

**Торговое название:** Ленвима<sup>®</sup>

**МНН:** ленватиниб

**Лекарственная форма:** капсулы

#### **Состав:**

Каждая капсула дозировкой 4 мг содержит ленватиниба мезилат – 4,90 мг (эквивалентно 4,0 мг ленватиниба).

Каждая капсула дозировкой 10 мг содержит ленватиниба мезилат – 12,25 мг (эквивалентно 10,0 мг ленватиниба).

*Вспомогательные вещества:* кальция карбонат; маннитол; целлюлоза микрокристаллическая; гипролоза; гипролоза низкозамещенная; тальк; оболочка из гипромеллозы (гипромеллоза; титана диоксид; краситель железа оксид желтый (E172); краситель железа оксид красный (E172)); чернила (шеллак, краситель железа оксид черный (E172), калия гидроксид, пропиленгликоль).

#### **Описание:**

*Дозировка 4 мг:* капсулы размером №4 с крышечкой и корпусом красно-оранжевого цвета, с нанесенными черными чернилами знаком «Є» на крышечке и «LENV 4 mg» на корпусе, содержащие гранулы белого или почти белого цвета.

*Дозировка 10 мг:* капсулы размером №4 с крышечкой красно-оранжевого цвета и корпусом желтого цвета, с нанесенными черными чернилами знаком «Є» на крышечке и «LENV 10 mg» на корпусе, содержащие гранулы белого или почти белого цвета.

#### **Фармакологические свойства**

**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, ингибитор протеинкиназы

**Код АТХ:** L01XE29

## **Фармакодинамика**

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

Повышенная антиангиогенная и противоопухолевая активность наблюдалась при изучении комбинации ленватиниба с эверолимусом в доклинических моделях.

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, VEGFR 2. Аналогично, не изучалась взаимосвязь особенностей механизма действия ленватиниба с развитием протеинурии, предположительно ее возникновение обусловлено ингибированием рецепторов VEGFR 1 и VEGFR 2 в подоцитах почечного клубочка.

Механизм действия ленватиниба на гипотиреоз полностью не выяснен.

### Клиническая эффективность

Эффективность препарата Ленвима<sup>®</sup> при лечении дифференцированного рака щитовидной железы, рефрактерного к радиоактивному йоду была подтверждена в ходе многоцентрового рандомизированного, двойного-слепого, плацебо-контролируемого клинического исследования с участием 392 пациентов, в котором конечными точками оценки эффективности были выживаемость без прогрессирования (ВБП), а также общая частота ответа на лечение и общая выживаемость.

Эффективность препарата Ленвима® при применении в монотерапии или в комбинации с эверолимусом для лечения неоперабельной прогрессирующей или метастатической почечно-клеточной карциномы, была подтверждена в ходе многоцентрового, рандомизированного, открытого клинического исследования с участием 153 пациентов, в котором конечными точками оценки эффективности были выживаемость без прогрессирования (ВБП), а также общая выживаемость и частота объективного ответа на лечение по оценке исследователя, в группе, применяющей комбинацию ленватиниба с эверолимусом против групп монотерапии ленватинибом и монотерапии эверолимусом.

#### *Удлинение интервала QT*

Исследование влияния ленватиниба на интервал QT у здоровых добровольцев показало, что прием однократных доз ленватиниба 32 мг не увеличивает продолжительность интервала QT/QTc, однако случаи удлинения интервала QT/QTc чаще встречались в группе ленватиниба по сравнению с группой плацебо (см. разделы «Побочное действие» и «Особые указания»).

#### **Фармакокинетика**

Фармакокинетические параметры ленватиниба изучались у здоровых взрослых добровольцев, взрослых пациентов с нарушением функции печени и почек, а также взрослых пациентов с солидными опухолями.

#### Всасывание

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%. Ленватиниб показал хорошую биодоступность при пероральном приеме у собак (70,4%) и обезьян (78,4%).

#### Распределение

В условиях *in vitro* ленватиниб продемонстрировал высокую степень связывания с белками плазмы крови человека, которая варьировалась от 98 до 99 %. Препарат

связывался преимущественно с альбумином и в незначительной степени – с альфа-1-кислым гликопротеином и гамма-глобулином. Соотношение концентрации ленватиниба *in vitro* в цельной крови и в плазме варьировалось от 0,589 до 0,608 (0,1 – 10 мкг/мл мезилата).

Ленватиниб 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) и белка-переносчика солей желчных кислот (BSEP).

Медиана кажущегося объема распределения ( $V_z/F$ ) первой дозы у пациентов варьировала от 50,5л до 92л и в целом была пропорциональна дозе, в группах от 3,2 мг до 32 мг. Аналогично, медиана кажущегося объема распределения в стационарном состоянии ( $V_z/F_{ss}$ ), в целом, была пропорциональна дозе и находилась в пределах от 43,2л до 121л.

### Метаболизм

В исследованиях *in vitro* было показано, что изофермент CYP3A4 является преобладающей (> 80 %) изоформой цитохрома P450, участвующей в P450-опосредованном метаболизме ленватиниба. Однако в экспериментах *in vivo* показано, что вклад путей метаболизма, отличных от P450-опосредованного, является значимым. Соответственно, *in vivo* индукторы и ингибиторы изофермента CYP3A4 оказывали минимальное воздействие на экспозицию ленватиниба (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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

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

Исследования баланса массы и экскреции ленватиниба показали, что препарат подвергается активному метаболизму в организме человека. Основные

идентифицированные пути метаболизма препарата у человека включают: окисление, опосредуемое альдегидоксидазой, деметилирование при участии изофермента CYP3A4, конъюгацию с глутатионом при элиминации О-ариловой (хлорбензиловой) группы и комбинации этих механизмов с дальнейшей биотрансформацией, в числе которых глюкуронизация, гидролиз глутатионовой группы, разрушение цистеинового остатка, а также внутримолекулярная перегруппировка цистеинил-глицинового и цистеинового конъюгатов с последующей димеризацией. Идентификация перечисленных метаболических механизмов в условиях *in vivo* согласуется с результатами исследований *in vitro* с использованием биоматериалов, полученных у человека.

#### Исследование белков-переносчиков *in vitro*

Для следующих транспортных белков, клинически значимое ингибирование было исключено на основе окончания сбора данных при концентрации полумаксимального ингибирования  $IC_{50} > 50 \times C_{\text{max}} \text{ несвязанных}$ .

Ленватиниб показал минимальную либо отсутствующую ингибирующую активность по отношению к Р-гликопротеин-опосредованному и BCRP-опосредованному переносу. Аналогично, индукции экспрессии Р-гликопротеина и мРНК не наблюдалось.

Ленватиниб показал минимальный либо отсутствующий ингибирующий эффект на OATP1B3. Ленватиниб не ингибирует активность альдегидоксидазы в цитозолях печени человека.

#### Выведение

После достижения  $C_{\text{max}}$ , концентрация ленватиниба в плазме крови снижается биэкспоненциально. Период полувыведения ленватиниба в фазе элиминации составляет примерно 28 часов.

После введения 6 пациентам с солидными опухолями радиоактивно-меченного ленватиниба, приблизительно 2/3 от введенной дозы выводилось через кишечник и 1/4 – через почки.

Преобладающим метаболитом в экскретах являлся метаболит М3 (около 17 % от дозы), за которым следовали метаболиты М2' (около 11 % от дозы) и М2 (около 4,4 % от дозы).

#### Линейность/Нелинейность

*Пропорциональность показателей дозе препарата и накопление препарата в организме*

У пациентов с солидными опухолями, получавших однократные и многократные дозы ленватиниба 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.

В равновесном состоянии ленватиниб продемонстрировал минимальную способность к накоплению в организме. На фоне введения препарата в указанном диапазоне доз медиана индекса накопления ( $R_{ac}$ ) варьировалась от 0,96 (20 мг) до 1,54 (6,4 мг).

#### Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

##### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Фармакокинетика ленватиниба изучалась у 6 пациентов с легкой и средней степени тяжести печеночной недостаточностью (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. Медиана периода полувыведения препарата имела сопоставимые значения у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности, варьируясь 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 %).

Уровень экспозиции ленватиниба, который оценивался при использовании 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 экспозиции препарата у пациентов с нормальной функцией печени. Неизвестно, существует ли изменение в связывании с белками плазмы у пациентов с печеночной недостаточностью (см. раздел «Способ применения и дозы», содержащий рекомендации по дозированию препарата для пациентов с печеночной недостаточностью).

##### *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 левватиниба у пациентов с хроническими заболеваниями почек в терминальной стадии не проводились.

Уровень экспозиции левватиниба, который оценивался по показателю  $AUC_{0-inf}$ , у пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью почечной недостаточности составлял 101 %, 90 % и 122 % (соответственно) от такового у пациентов с нормальной функцией почек. Неизвестно, существует ли изменение в связывании с белками плазмы у пациентов с почечной недостаточностью (см. раздел «Способ применения и дозы», содержащий рекомендации по дозированию препарата для пациентов с почечной недостаточностью).

#### *Влияние возраста, пола, массы тела и расовой принадлежности*

Результаты популяционного фармакокинетического анализа показали, что у пациентов, получавших левватиниб в дозах до 24 мг один раз в сутки, возраст, пол, масса тела и расовая принадлежность не оказывают влияния на клиренс препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### *Дети*

Исследования левватиниба у детей не проводились.

### **Показания к применению**

Препарат Ленвима<sup>®</sup> показан:

- для терапии пациентов с прогрессирующей местно-распространенной или метастатической дифференцированной (папиллярной, фолликулярной, клеток Гюртле) карциномой щитовидной железы, рефрактерной к радиоактивному йоду.
- в комбинации с эверолимусом для терапии пациентов с распространенной почечно-клеточной карциномой, после одного предшествующего курса таргетной терапии ингибиторами рецепторов фактора роста эндотелия сосудов.

### **Противопоказания**

Гиперчувствительность к действующему веществу или другим компонентам препарата.

Беременность и период грудного вскармливания.

Детский возраст до 18 лет (данные по эффективности и безопасности для данной категории пациентов отсутствуют).

Хронические заболевания почек в терминальной стадии (данные по эффективности и безопасности для данной категории пациентов отсутствуют).

### ***С осторожностью***

Пациенты с артериальной гипертензией (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с тяжелой степенью печеночной недостаточности (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с тяжелой степенью почечной недостаточности (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с артериальной тромбоэмболией в анамнезе за предшествующие 6 месяцев.

Перенесенные хирургические операции или лучевая терапия (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты старше 75 лет (см. подраздел «Особые группы пациентов» раздела «Побочное действие»).

Пациенты с врожденным синдромом удлиненного интервала QT, застойной сердечной недостаточностью или брадиаритмией, а также пациенты, одновременно получающие лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT (необходим мониторинг электрокардиографических показателей).

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Информация, приведенная ниже, относится к применению ленватиниба. При применении в комбинации с эверолимусом, прочтите также действующую инструкцию по медицинскому применению эверолимуса.

#### **Женщины детородного возраста**

Женщинам детородного возраста следует предохраняться от наступления беременности, используя эффективные методы контрацепции во время применения ленватиниба и на протяжении, по меньшей мере, одного месяца после завершения лечения. На настоящий момент неизвестно, снижает ли ленватиниб эффективность гормональной контрацепции, поэтому рекомендуется дополнительно использовать барьерные методы контрацепции.

#### **Беременность**



Информация о применении ленватиниба у беременных женщин не доступна. При введении крысам и кроликам ленватиниб оказывал эмбриотоксический и тератогенный эффект.

Ленватиниб не следует применять во время беременности.

#### Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли ленватиниб с грудным молоком человека. Ленватиниб и его метаболиты экскретируются с грудным молоком крыс. Из-за потенциальных неблагоприятных эффектов для младенца, грудное вскармливание следует прекратить во время приема матерью ленватиниба.

#### Фертильность

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

#### **Способ применения и дозы**

Внутрь, один раз в сутки примерно в одно и то же время, независимо от приема пищи. Капсулу следует проглатывать целиком, запивая водой.

Также капсулу можно растворить в воде или яблочном соке. Для этого в небольшой стакан наливают примерно одну столовую ложку воды или яблочного сока и помещают туда капсулы, не открывая и не ломая их. Оставляют капсулы в жидкости примерно на 10 минут, затем перемешивают в течение примерно 3 минут и выпивают жидкость. После этого добавляют в стакан примерно тот же объем жидкости, ополаскивают ею стакан и выпивают содержимое.

При применении ленватиниба в комбинации с эверолимусом, их принимают в одно время. Прочтите действующую инструкцию по медицинскому применению эверолимуса (раздел «Способ применения и дозы»).

Лечение препаратом Ленвима<sup>®</sup> должно проводиться под контролем врача с опытом проведения противоопухолевой терапии.

Рекомендованная суточная доза препарата Ленвима<sup>®</sup> для терапии пациентов с карциномой щитовидной железы составляет 24 мг (две капсулы 10 мг и одна капсула 4 мг) один раз в сутки. Суточная доза может быть пересмотрена в зависимости от проявлений токсичности препарата (см. подраздел «Коррекция дозы»).

В случае пропуска очередной дозы препарата более чем на 12 часов эта доза должна быть пропущена. Следующая доза препарата должна быть принята в обычное время.

Рекомендованная суточная доза препарата Ленвима<sup>®</sup> для терапии пациентов с почечно-клеточной карциномой 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. Суточная доза может быть пересмотрена в зависимости от проявлений токсичности препарата (см. подраздел «Коррекция дозы»). Суточная доза эверолимуса должна корректироваться в соответствии с действующей инструкцией по медицинскому применению эверолимуса.

В случае пропуска очередной дозы препарата более чем на 12 часов эта доза должна быть пропущена. Следующая доза препарата должна быть принята в обычное время.

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

#### *Коррекция дозы*

Для устранения некоторых нежелательных реакций может потребоваться временная приостановка лечения, коррекция дозы препарата или его полная отмена (см. раздел «Особые указания»). Легкие или умеренно тяжелые нежелательные реакции (1-й или 2-й степени тяжести) в большинстве случаев не требуют прерывания лечения, за исключением тех случаев, когда они плохо переносятся пациентами, несмотря на проведение оптимально выбранного лечения.

При тяжелых (3-й степени тяжести) или плохо переносимых пациентом нежелательных реакциях, необходимо приостановить лечение препаратом Ленвима<sup>®</sup> до исчезновения или уменьшения выраженности нежелательной реакции, после чего может быть возобновлен прием препарата в уменьшенной дозе (предлагаемые инструкции по коррекции дозы приведены в Таблице 1). При нежелательных реакциях, угрожающих жизни (4-й степени тяжести) необходимо прекратить лечение препаратом Ленвима<sup>®</sup>. Исключение составляют результаты лабораторных исследований, которые могут расцениваться как не угрожающие жизни, тактика при которых может включать те же мероприятия, что и при тяжелых реакциях (3-й степени тяжести).

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)).

Оптимально выбранное лечение тошноты, рвоты и диареи должно быть начато до приостановки лечения или снижения дозы препарата Ленвима®. Токсические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта должны подвергаться активному лечению, что позволяет уменьшить риск нарушения функции почек или развития почечной недостаточности (см. раздел «Особые указания»).

**Таблица 1. Рекомендации по коррекции дозы препарата**

Уровень дозы	Суточная доза для терапии пациентов с карциномой щитовидной железы	Суточная доза для терапии пациентов с почечно-клеточной карциномой <sup>b, c</sup>
Рекомендуемая суточная доза	24 мг (две капсулы 10 мг и одна капсула 4 мг)	18 мг (одна капсула 10 мг и две капсулы 4 мг)
Первое снижение дозы	20 мг (две капсулы 10 мг)	14 мг (одна капсула 10 мг и одна капсула 4 мг)
Второе снижение дозы	14 мг (одна капсула 10 мг и одна капсула 4 мг)	10 мг (одна капсула 10 мг)
Третье снижение дозы	10 мг <sup>a</sup> (одна капсула 10 мг)	8 мг (две капсулы 4 мг)

a: Дальнейшее снижение дозы препарата должно проводиться в индивидуальном порядке, в связи с ограниченным объемом данных о применении препарата в дозах ниже 10 мг.

b: Снижение дозы должно происходить последовательно на основе предыдущего уровня дозы (18, 14, или 10 мг/сутки).

c: Данные о применении препарата в дозах ниже 8 мг ограничены.

#### Применение у отдельных групп пациентов

Пациенты старше 75 лет, представители азиатской расы, пациенты с сопутствующими заболеваниями (такими как артериальная гипертензия, нарушение функции печени или почек), или с массой тела менее 60 кг, могут иметь пониженную переносимость ленватиниба (см. раздел «Особые указания»). Все пациенты, кроме имеющих печеночную или почечную недостаточность тяжелой степени (см. ниже), должны начинать лечение с рекомендуемой дозы 24 мг (для терапии пациентов с карциномой щитовидной железы) или 18 мг ленватиниба с 5 мг эверолимуса (для терапии пациентов с почечно-клеточной карциномой) один раз в сутки, после чего доза 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 мониторинг показателей АД (см. раздел «Особые указания»).

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

У пациентов с легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью) или умеренной (класс В по шкале Чайлд-Пью) степенью печеночной недостаточности коррекция дозы препарата по состоянию функции печени не требуется. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью) рекомендованная доза ленватиниба составляет 14 мг (для терапии пациентов с карциномой щитовидной железы) или 14 мг ленватиниба с 5 мг эверолимуса (для терапии пациентов с почечно-клеточной карциномой) один раз в сутки. Может потребоваться дополнительная коррекция дозы препарата в зависимости от индивидуальной переносимости.

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

У пациентов с легкой или умеренной степенью почечной недостаточности коррекция дозы препарата по состоянию функции почек не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью рекомендованная доза ленватиниба составляет 14 мг (для терапии пациентов с карциномой щитовидной железы) или 14 мг ленватиниба с 5 мг эверолимуса (для терапии пациентов с почечно-клеточной карциномой) один раз в сутки. Может потребоваться дополнительная коррекция дозы препарата в зависимости от индивидуальной переносимости. Ленватиниб не исследовался у пациентов с хроническими заболеваниями почек в терминальной стадии, в связи с чем, применение препарата у данной категории пациентов не рекомендуется.

#### *Применение препарата у лиц пожилого возраста*

Коррекция дозы препарата по возрасту не требуется. Данные по применению у пациентов старше 75 лет ограничены.

#### *Применение у детей*

Применение ленватиниба противопоказано у детей младше 2 лет в связи с наличием угрозы для роста и развития внутренних органов. Безопасность и эффективность ленватиниба у детей в возрасте от 2 до 18 лет не установлены. Соответствующие данные отсутствуют.

#### *Расовая принадлежность*

Коррекция дозы препарата в зависимости от расовой принадлежности пациента не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»). Данные по применению у пациентов с расовой принадлежностью, отличной от европейской и азиатской, ограничены.

### **Побочное действие**

В клинических исследованиях у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к радиоактивному йоду, и почечно-клеточной карциномой были выявлены схожие нежелательные реакции.

Наиболее часто встречавшиеся нежелательные реакции у пациентов с почечно-клеточной карциномой, ( $\geq 30\%$  случаев) включали диарею (80,6 %), утомляемость (59,7 %), снижение аппетита (53,2 %), рвоту (48,4 %), тошноту (45,2 %), артериальную гипертензию (40,3 %), гипертриглицеридемию (40,3 %), кашель (37,1 %), стоматит (35,5 %), периферический отек (33,9 %), снижение массы тела (33,9 %), диспноэ (30,6 %), и гиперхолестеринэмию (35,3 %). Артериальная гипертензия в большинстве случаев развивалась в начале лечения левватинибом.

Наиболее важными серьезными нежелательными реакциями были нарушение функции почек и почечная недостаточность (11,3 %), сердечная недостаточность (1,6 %), внутримозговое кровоизлияние (1,6 %) и инфаркт миокарда (1,6 %).

Среди 458 пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к радиоактивному йоду, нежелательные явления приводили к снижению дозы левватиниба в 65,1 % случаев и к полной отмене препарата – в 21,0 % случаев. Наиболее частыми нежелательными реакциями, которые являлись причиной снижения дозы препарата (более чем у 5 % пациентов), являлись артериальная гипертензия, протеинурия, диарея, утомляемость, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, уменьшение массы тела, снижение аппетита и тошнота. Наиболее частые нежелательные реакции, которые приводили к отмене препарата, включали протеинурию, астению, артериальную гипертензию, тромбоэмболию легочной артерии инсульт и диарею.

Среди 62 пациентов, получивших левватиниб 18 мг в комбинации с эверолимусом 5 мг, нежелательные явления приводили к снижению доз препаратов в 67,7 % случаев и к полной их отмене – в 29,0 % случаев (у 18 пациентов). Наиболее частыми нежелательными реакциями, которые являлись причиной снижения доз левватиниба и эверолимуса (более чем у 5 % пациентов), являлись диарея (21,0 %), тромбоцитопения (6,5 %) и рвота (6,5 %).

В таблице 2 приведены побочные реакции, выявленные у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к радиоактивному йоду, и почечно-клеточной карциномой в ходе клинических исследований.

Частота возникновения определялась как: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100 < 1/10$ ) и нечасто ( $\geq 1/1000 < 1/100$ ).

В пределах каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке снижения степени тяжести.

**Таблица 2. Побочные реакции, выявленные в ходе клинических исследований**

Класс систем и органов (согласно классификации MedDRA*)	Очень часто	Часто	Нечасто
Инфекционные и паразитарные заболевания	Инфекция мочевыводящих путей		Перинеальный абсцесс
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Тромбоцитопения (включая снижение числа тромбоцитов в крови)	Лимфопения (включая снижение числа лимфоцитов в крови)	Инфаркт селезёнки
Нарушения со стороны эндокринной системы	Гипотиреоз Повышение уровня ТТГ в крови		
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипокальциемия Гиперхолестеринемия (включая повышение уровня холестерина в крови) Гипокалиемия Снижение аппетита Снижение массы тела	Обезвоживание Гипомагниемия (включая снижение уровня магния в крови)	
Нарушения психики	Бессонница		
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение Головная боль Дисгевзия	Острое нарушение мозгового кровообращения	Синдром обратимой задней энцефалопатии Монопарез Преходящее нарушение мозгового кровообращения
Нарушения со стороны сердца		Инфаркт миокарда (включая острый инфаркт миокарда) <sup>†</sup> Сердечная недостаточность Удлинение интервала QT Снижение фракции выброса	
Нарушения со стороны сосудов	Кровотечение (включая носовое кровотечение, кровохаркание, гематурию, кровоподтек, гематокезию, кровоточивость десен, петехии, легочное кровотечение,	Тромбоэмболия легочной артерии <sup>†</sup>	

	<p> ректальное  кровотечение,  присутствие крови в  моче, гематому,  вагинальное  кровотечение,  конъюнктивальное  кровотечение,  геморроидальное  кровотечение,  кровотечение во  внутричерепной  опухоли, гортанное  кровотечение, экхимоз,  повышение склонности  к образованию  кровоподтеков,  кровотечение после  проведения  медицинских  манипуляций, пурпура,  кожное кровоизлияние,  разрыв аневризмы,  артериальное  кровотечение, глазное  кровоизлияние,  желудочное  кровотечение,  гастродуоденальное  кровотечение,  желудочно-кишечное  кровотечение, рвоту с  кровью,  геморрагический  инсульт, мелену,  метроррагию,  кровотечение из  ногтевого ложа,  плевральное  кровотечение,  постменопаузальное  кровотечение,  геморрагический  проктит, гематому  почки, кровотечение из  селезенки,  кровоизлияния у  основания ногтей,  субарахноидальное  кровоизлияние,  кровотечение из трахеи,  кровотечение из тканей  опухоли)<sup>†</sup>  Артериальная  гипертензия (включая  гипертонический криз,  повышение  диастолического  кровяного давления и  повышение кровяного  давления)  Артериальная  гипотензия </p>		
--	---	--	--

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Дисфония	Тромбоэмболия легочной артерии <sup>†</sup>	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея Боль в животе (включая дискомфорт в брюшной полости, боль в нижнем отделе живота, боль в верхнем отделе живота, болезненность живота при пальпации, дискомфорт в эпигастральной области) Рвота Тошнота Воспаление полости рта (включая афтозную язву, стоматит, глоссит, изъязвление полости рта, воспаление слизистых оболочек) Боль в полости рта (включая глоссодию, боль в орофарингеальной области) Запор Диспепсия Сухость слизистой оболочки полости рта	Фистула прямой кишки Метеоризм	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышение активности аспаратаминотрансферазы Гипоальбуминемия Повышение активности аланинаминотрансферазы Повышение активности щелочной фосфатазы Нарушение функции печени Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы Повышение концентрации билирубина в крови	Повреждение клеток печени/гепатит (включая лекарственно-индуцированное поражение печени, стеатоз печени, холестатическое поражение печени)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии Ладонная эритема Сыпь Алопеция	Гиперкератоз	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Боль в спине Артралгия Миалгия Боль в конечностях Костно-мышечная боль		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Протеинурия	Эпизоды почечной недостаточности (включая острую преренальную недостаточность, острую почечную недостаточность, некроз почечных канальцев) <sup>†</sup> Нарушение функции почек	



		Повышение концентрации креатинина в крови Повышение концентрации мочевины в крови	
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Утомляемость Астения Периферический отек	Чувство дискомфорта	

\* MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) - медицинский словарь для нормативно-правовой деятельности.

† - включая случаи с летальным исходом.

Описание отдельных нежелательных реакций (см. также раздел «Особые указания»)

*Артериальная гипертензия*

В ходе основного клинического исследования у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы артериальная гипертензия (включая гипертонический криз, повышение диастолического артериального давления и повышение артериального давления) была зарегистрирована у 72,8 % пациентов, получавших ленватиниб, и у 16,0 % пациентов из группы плацебо. Медиана продолжительности времени до возникновения артериальной гипертензии у пациентов из группы ленватиниба составляла 16 дней. Артериальная гипертензия 3-й и более высоких степеней тяжести (включая один клинический случай 4-й степени тяжести) имела место у 44,4 % пациентов, получавших ленватиниб, и у 3,8 % пациентов, получавших плацебо. В большинстве случаев имело место уменьшение выраженности или исчезновение нежелательного явления после временной приостановки лечения ленватинибом (13,0 % пациентов) или снижения дозы препарата (13,4 % пациентов). У 1,1 % пациентов артериальная гипертензия являлась причиной полной отмены ленватиниба.

В ходе клинического исследования у пациентов с почечно-клеточной карциномой артериальная гипертензия (включая гипертонический криз, повышение диастолического артериального давления и повышение артериального давления) была зарегистрирована у 41,9 % пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом (включая 12,9 % случаев 3-й и 4-й степени тяжести), у 48,1 % пациентов из группы монотерапии ленватинибом (включая 17,3 % случаев 3-й и 4-й степени тяжести) и у 10,0 % пациентов из группы монотерапии эверолимусом (включая 2,0 % случаев 3-й и 4-й степени тяжести). Медиана продолжительности времени до возникновения артериальной гипертензии любой, либо выше 3-й степени тяжести, у пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом, составляла 4,9 и 6,9 недель соответственно. Случаев

артериальной гипертензии 4-й и 5-й степеней тяжести, вызванной терапией, либо являвшейся причиной полной отмены терапии, не зарегистрировано.

### *Протеинурия*

В ходе основного клинического исследования у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы протеинурия была зарегистрирована у 33,7 % пациентов, получавших леватиноиб, и у 3,1 % пациентов из группы плацебо. Медиана продолжительности времени до возникновения протеинурии составляла 6,7 недель.

Протеинурия 3-й степени тяжести имела место у 10,7 % пациентов, получавших леватиноиб, и ни у одного из пациентов, получавших плацебо. В большинстве случаев имело место уменьшение выраженности или исчезновение нежелательного явления после временной приостановки лечения леватиноибом (16,9 % пациентов) или снижения дозы препарата (10,7 % пациентов). Протеинурия являлась причиной полной отмены леватиноиба у 0,8 % пациентов.

В ходе клинического исследования у пациентов с почечно-клеточной карциномой протеинурия была зарегистрирована у 30,6 % пациентов, получавших леватиноиб в комбинации с эверолимусом (включая 8,1 % случаев 3-й степени тяжести и выше), у 30,8 % пациентов из группы монотерапии леватиноибом (включая 19,2 % случаев 3-й степени тяжести и выше) и у 14,0 % пациентов из группы монотерапии эверолимусом (включая 2,0 % случаев 3-й степени тяжести и выше). Медиана продолжительности времени до возникновения протеинурии любой, либо выше 3-й степени тяжести, у пациентов, получавших леватиноиб в комбинации с эверолимусом, составляла 6,1 и 20,1 недель соответственно. Случаев протеинурии 4-й и 5-й степеней тяжести, вызванной терапией, не зарегистрировано. Протеинурия являлась причиной полной отмены терапии у 4,8 % пациентов.

### *Гепатотоксическое действие*

В ходе основного клинического исследования у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы наиболее частые нежелательные реакции со стороны печени включали гипоальбуминемию (9,6 % пациентов из группы леватиноиба и 1,5 % пациентов из группы плацебо), повышение активности ферментов печени - аланинаминотрансферазы (7,7 % пациентов из группы леватиноиба и 0 % пациентов из группы плацебо) и аспаратаминотрансферазы (6,9 % пациентов из группы леватиноиба и 1,5 % пациентов из группы плацебо), а также повышение концентрации билирубина в крови (1,9 % пациентов

из группы ленватиниба и 0 % пациентов из группы плацебо). Медиана продолжительности времени до возникновения нарушений со стороны печени у пациентов из группы ленватиниба составляла 12,1 дня. Нежелательные явления со стороны печени 3-й и более высоких степеней тяжести (включая один случай печеночной недостаточности 5-й степени тяжести) имела место у 5,4 % пациентов, получавших ленватиниб, и у 0,8 % пациентов, получавших плацебо. Нежелательные явления 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.

В ходе клинического исследования у пациентов с почечно-клеточной карциномой, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом наиболее частые нежелательные реакции со стороны печени включали повышение активности ферментов печени (аланинаминотрансферазы – в 9,7 % случаев, аспаратаминотрансферазы – в 4,8 % случаев, щелочной фосфатазы – в 4,8 % случаев и билирубина – в 3,2 % случаев). Медиана продолжительности времени до возникновения нарушений со стороны печени любой, либо выше 3-й степени тяжести, у пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом, составляла 6,7 и 14,2 недель соответственно. Случаи нарушений со стороны печени 3-й степени тяжести зарегистрированы у 3,2 % пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом. Случаев 4-й и 5-й степеней тяжести, вызванных терапией, не зарегистрировано. Нарушения со стороны печени являлись причиной прерывания или снижения дозы препаратов в 1,6 % и 1,6 % случаев, соответственно, а также приводили к полной отмене терапии у 3,2 % пациентов.

Среди 1114 пациентов, получавших ленватиниб, было выявлено 3 (0,3 %) случая печеночной недостаточности с летальным исходом. Один из них имел место у пациента с отсутствием метастазов в печени. У одного пациента без метастазов в печени также был диагностирован острый гепатит.

### *Кровотечения*

В ходе клинического исследования у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы кровотечения были зарегистрированы у 34,9 % пациентов, получавших ленватиниб, и у 18,3 % пациентов из группы плацебо. Виды кровотечений, частота которых в группе ленватиниба была на  $\geq 0,75$  % выше, чем в группе плацебо, включали: носовое кровотечение (11,9 %), гематурию (6,5 %), кровоподтек (4,6 %), кровотечение из десен (2,3 %), гематокезию (2,3 %), кровотечение из прямой кишки

(1,5 %), гематому (1,1 %), геморроидальное кровотечение (1,1 %), кровотечение из гортани (1,1 %), петехию (1,1 %) и кровоизлияние в опухоль головного мозга (0,8 %). При коррекции с учетом в 4 раза большей продолжительности экспозиции ленватиниба по сравнению с плацебо, следующие реакции происходили реже в группе ленватиниба, чем в группе плацебо: кровохарканье (0,05 эпизодов / пациенто-лет в группе ленватиниба против 0,21 эпизодов / пациенто-лет в группе плацебо) и легочное кровотечение (0,02 эпизодов / в группе ленватиниба против 0,09 эпизодов / пациенто-лет в группе плацебо).

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

В ходе клинического исследования у пациентов с почечно-клеточной карциномой, кровотечения были зарегистрированы у 38,7 % пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом (включая 8,1 % случаев 3-й степени тяжести и выше). Реакции, возникавшие с частотой более 2,0 %, включали: носовое кровотечение (22,6 %), гематурию (4,8 %), гематому (3,2 %) и желудочное кровотечение (3,2 %). Медиана продолжительности времени до первого эпизода кровотечения любой, либо выше 3-й степени тяжести, у пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом, составляла 10,2 и 7,6 недель соответственно. Частота возникновения серьезных кровотечений (внутричерепное кровоизлияние, желудочное кровотечение и гемартроз) составила 4,8 %. Отмена терапии по причине кровотечений зарегистрирована у 3,2 % , пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом.

Среди 1114 пациентов, получавших ленватиниб, было выявлено 3 (0,3 %) пациентов с кровотечениями 4-й степени тяжести и 5 (0,4 %) пациентов с кровотечениями 5-й степени тяжести, включая артериальное кровотечение, геморрагический инсульт, кровоизлияние в опухоль головного мозга, кровохарканье и кровотечение из тканей опухоли. В исследовании у пациентов с почечно-клеточной карциномой, был зарегистрирован один случай летального исхода по причине внутричерепного кровоизлияния в группе пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом и один случай летального исхода по причине внутричерепного кровоизлияния в группе пациентов, получавших ленватиниб в монотерапии.

### *Гипокальциемия*

В ходе клинического исследования у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы гипокальциемия была зарегистрирована у 12,6 % пациентов, получавших леватинон, и ни у одного из пациентов, получавших плацебо. Медиана продолжительности времени до первого обнаружения гипокальциемии у пациентов из группы леватинона составляла 11,1 недели. Гипокальциемия 3-й и 4-й степени тяжести имела место у 5,0 % пациентов, получавших леватинон, и ни одного из пациентов, получавших плацебо. В большинстве случаев гипокальциемия устранялась в результате поддерживающего лечения, не приводя к необходимости в приостановке лечения или снижения дозы леватинона (что имело место у 1,5 % и у 1,1 % пациентов, соответственно). У одного пациента с гипокальциемией 4-й степени тяжести прием леватинона был отменен.

В ходе клинического исследования у пациентов с почечно-клеточной карциномой гипокальциемия была зарегистрирована у 8,1 % пациентов, получавших леватинон в комбинации с эверолимусом (включая 3,2 % случаев 3-й степени тяжести и выше), у 5,8 % пациентов, получавших леватинон в монотерапии (ни одного случая 3-й степени тяжести и выше) и у 4,0 % пациентов, получавших эверолимус в монотерапии (ни одного случая 3-й степени тяжести и выше). Медиана продолжительности времени до первого обнаружения гипокальциемии любой, либо выше 3-й степени тяжести, у пациентов, получавших леватинон в комбинации с эверолимусом, составляла 28,3 и 45,9 недель соответственно. Зарегистрирован один случай гипокальциемии 4-й степени тяжести, вызванной терапией. Гипокальциемия не приводила к приостановке лечения, снижению дозы препаратов или к их отмене.

### *Повышение уровня ТТГ в крови*

В ходе клинического исследования у пациентов с почечно-клеточной карциномой гипотиреоз был зарегистрирован у 24 % пациентов, получавших леватинон в комбинации с эверолимусом, у 37 % пациентов, получавших леватинон в монотерапии и у 2 % пациентов, получавших эверолимус в монотерапии. Все случаи гипотиреоза были 1-й или 2-й степени тяжести. Более того, 75 % пациентов, получавших леватинон в комбинации с эверолимусом, не получали экзогенной заместительной терапии и среди них, 71 % имели нормальный уровень ТТГ на этапе включения в исследование. У пациентов с нормальным уровнем ТТГ в 63 % случаев наблюдалось его повышение у

пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом, против ни одного случая в группе монотерапии эверолимусом.

### Особые группы пациентов

#### *Влияние возраста*

Клинические данные по применению у детей в настоящий момент недоступны.

Данных по применению у пациентов в возрасте старше 75 лет с почечно-клеточной карциномой недостаточно. Однако, пациенты в возрасте старше 75 лет с дифференцированным раком щитовидной железы, имели более высокую вероятность развития артериальной гипертензии 3-й или 4-й степени тяжести, протеинурии, снижения аппетита и дегидратации. У пациентов в возрасте старше 65 лет с почечно-клеточной карциномой отличий в частоте возникновения нежелательных реакций 3-й и 4-й степени не наблюдалось.

#### *Влияние пола*

У пациентов женского пола с дифференцированным раком щитовидной железы наблюдалось повышение частоты возникновения артериальной гипертензии (включая случаи 3-й и 4-й степени тяжести), протеинурии и синдрома ладонно-подошвенной эритродизестезии, а у пациентов мужского пола отмечалось повышение частоты снижения фракции выброса, а также случаев гастроинтестинальной перфорации и образования фистул. У пациентов с почечно-клеточной карциномой отличий в частоте возникновения нежелательных реакций 3-й и 4-й степени в зависимости от пола не наблюдалось.

#### *Влияние расовой принадлежности*

Данных по применению у пациентов азиатской расы с почечно-клеточной карциномой недостаточно. Однако, в сравнении с пациентами европеоидной расы, пациенты азиатского происхождения с дифференцированным раком щитовидной железы имели более высокую частоту возникновения периферических отеков, артериальной гипертензии, утомляемости, синдрома ладонно-подошвенной эритродизестезии, протеинурии, тромбоцитопении, а также повышения уровня ТТГ.

#### *Пациенты с наличием артериальной гипертензии в анамнезе*

У пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы с наличием артериальной гипертензии на этапе включения в исследование была обнаружена более высокая частота эпизодов артериальной гипертензии 3-й или 4-й степени тяжести, протеинурии, диареи и дегидратации, а также имела место тенденция к более серьезному течению дегидратации, артериальной гипотензии, тромбоэмболии легочной артерии, злокачественного плеврального выпота, фибрилляции предсердий и симптомов со стороны ЖКТ (боль в животе, диареи и рвоты). У пациентов с почечно-клеточной карциномой с наличием артериальной гипертензии на этапе включения в исследование была обнаружена более высокая частота эпизодов дегидратации, утомляемости и артериальной гипертензии 3-й или 4-й степени тяжести.

#### *Пациенты с наличием диабета в анамнезе*

У пациентов с почечно-клеточной карциномой с наличием диабета на этапе включения в исследование была обнаружена более высокая частота артериальной гипертензии, гипертриглицеридемии и острой почечной недостаточности 3-й или 4-й степени тяжести.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Данных по применению у пациентов с почечно-клеточной карциномой с нарушением функции печени на этапе включения в исследование недостаточно. Однако, пациенты с дифференцированным раком щитовидной железы с нарушением функции печени имели более высокую частоту артериальной гипертензии и синдрома ладонно-подошвенной эритродизестезии а также более высокую частоту артериальной гипертензии и астении, утомляемости и гипокальциемии 3-й или 4-й степени тяжести, в сравнении с пациентами с нормальной функцией печени.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы с нарушением функции почек на этапе включения в исследование, чаще обнаруживались такие нежелательные явления 3-й или 4-й степени тяжести, как артериальная гипертензия, 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 нежелательные явления со стороны почек, а также отмечалась тенденция к повышению частоты нарушений со стороны печени. У пациентов

с почечно-клеточной карциномой с нарушением функции почек на этапе включения в исследование, чаще наблюдалась утомляемость 3-й степени тяжести.

#### *Пациенты с массой тела менее 60 кг*

Данных по применению у пациентов с массой тела менее 60 кг с почечно-клеточной карциномой недостаточно. Однако, пациенты с дифференцированным раком щитовидной железы с пониженной массой тела (менее 60 кг), имели более высокую частоту возникновения синдрома ладонно-подошвенной эритродизестезии, протеинурии 3-й или 4-й степени тяжести, гипокальциемии и гипонатриемии, а также склонность к более высокой вероятности снижения аппетита 3-й или 4-й степени тяжести.

#### Извещение о нежелательных реакциях

Крайне важно извещать о нежелательных реакциях, возникших во время пострегистрационного применения лекарственного препарата. Это позволит контролировать соотношение пользы и риска при его применении. Просьба медицинским работникам извещать о возникновении любых нежелательных реакций по адресу, указанному в данной инструкции.

#### **Передозировка**

Максимальные дозы ленватиниба, изученные клинически, составили 32 мг и 40 мг в сутки. Также в ходе клинических исследований наблюдались случаи ошибочного приема в разовых дозах от 40 до 48 мг. Эти случаи сопровождались возникновением таких нежелательных реакций, как артериальная гипертензия, тошнота, диарея, усталость, стоматит, протеинурию, головная боль и обострение синдрома ладонно-подошвенной эритродизестезии. Также сообщалось о случаях передозировки ленватинибом, включая его однократное применение в дозах от 6 до 10 раз превышающих рекомендованные суточные дозы. Эти случаи сопровождались возникновением нежелательных реакций, согласующихся с изученным профилем безопасности ленватиниба (например, возникновение почечной или сердечной недостаточности), либо протекали при отсутствии сообщений о нежелательных реакциях.

#### Лечение

Специфический антидот при передозировке ленватинибом отсутствует. В случае подозреваемой передозировки необходимо прекратить прием препарата и, при необходимости, начать соответствующую поддерживающую терапию.



## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Информация, приведенная ниже, относится к применению ленватиниба. При применении в комбинации с эверолимусом, прочтите также действующую инструкцию по медицинскому применению эверолимуса.

### Влияние других лекарственных средств на ленватиниб

#### Другие химиотерапевтические препараты

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

### Влияние ленватиниба на другие лекарственные препараты

Нет данных, позволяющих исключить риск индукции ленватинибом изофермента CYP3A4 или P-гликопротеина в желудочно-кишечном тракте. Это потенциально может приводить к снижению экспозиции субстратов изофермента CYP3A4 или P-гликопротеина при пероральном приеме, что необходимо учитывать при совместном применении данных препаратов, чья поддерживающая эффективность очень важна. Субстраты изофермента CYP3A4 с известным узким терапевтическим индексом (например, астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид, хинидин, бепридил или алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин)) должны применяться с осторожностью у пациентов, принимающих ленватиниб.

### Пероральная контрацепция

На настоящий момент неизвестно, снижает ли ленватиниб эффективность гормональной контрацепции, поэтому женщинам, принимающим пероральную гормональную контрацепцию, рекомендуется дополнительно использовать барьерные методы контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

## **Особые указания**

Информация, приведенная ниже, относится к применению ленватиниба. При применении в комбинации с эверолимусом, прочтите также действующую инструкцию по медицинскому применению эверолимуса.

### Артериальная гипертензия

У пациентов, получавших леватиноиб, регистрировалась артериальная гипертензия, которая, как правило, развивалась на ранних этапах лечения (см. раздел «Побочное действие»). Достаточный контроль показателей артериального давления должен быть достигнут до начала лечения леватиноибом. Пациенты со склонностью к артериальной гипертензии должны принимать стабильную дозу антигипертензивной терапии в течение не менее 1 недели до начала терапии леватиноибом. Раннее выявление и эффективное лечение артериальной гипертензии имеет большое значение для минимизации необходимости временной приостановки лечения леватиноибом или снижения дозы препарата. Прием антигипертензивных препаратов должен быть начат сразу после подтверждения повышения АД. Обследование для выявления артериальной гипертензии должно проводиться через одну неделю после начала приема леватиноиба, в течение первых двух месяцев лечения – каждые 2 недели, затем – ежемесячно. Выбор антигипертензивной терапии должен быть индивидуализирован с учетом состояния пациента и соответствовать стандартной медицинской практике. Для пациентов, имеющих нормальное АД, До начала лечения, в случае повышением АД, следует начать антигипертензивную монотерапию препаратом одного из классов антигипертензивных препаратов. Для пациентов, принимающих антигипертензивные препараты до начала лечения леватиноибом, может потребоваться увеличение дозы данного антигипертензивного препарата, либо добавление препарата из другого класса. Для пациентов с артериальной гипертензией и протеинурией, предпочтительным является лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или антагонистами рецепторов ангиотензина-II. При необходимости при лечении артериальной гипертензии могут быть использованы рекомендации, представленные в Таблице 3.

**Таблица 3. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии**

<b>Уровень артериального давления</b>	<b>Рекомендуемые мероприятия</b>
Систолическое АД* от 140 до 160 мм рт. ст. или диастолическое АД от 90 до 100 мм рт. ст.	Продолжать прием леватиноиба и назначить антигипертензивную терапию, если пациент ее не получает.  ИЛИ Продолжать прием леватиноиба и повысить дозу применяемого антигипертензивного препарата, либо назначить дополнительное лечение для нормализации АД.
Систолическое АД более 160 мм рт. ст. или диастолическое АД более 100 мм рт. ст., несмотря на проведение оптимально выбранной антигипертензивной терапии	1. Приостановить прием леватиноиба. 2. При снижении систолического АД до 150 мм рт. ст. и диастолического АД – до 95 мм рт. ст. и при получении стабильной дозы антигипертензивного препарата в течение не менее 48 часов, может быть возобновлен прием леватиноиба в уменьшенной дозе (см. раздел «Способ применения и дозы»)
Угрожающие жизни осложнения (злокачественная гипертензия, неврологические расстройства или	Пациент нуждается в неотложной медицинской помощи. Прекратить прием леватиноиба, начать

гипертонический криз)	соответствующее лечение.
-----------------------	--------------------------

\* АД - артериальное давление.

### Женщины детородного возраста

Женщинам детородного возраста следует предохраняться от наступления беременности, используя высокоэффективные методы контрацепции во время применения левлатиниба и на протяжении, по меньшей мере, одного месяца после завершения лечения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). На настоящий момент неизвестно, повышает ли левлатиниб риск развития тромбоза в комбинации с пероральной контрацепцией.

### Протеинурия

У пациентов, получавших левлатиниб, регистрировалась протеинурия, которая, как правило, развивалась на ранних этапах лечения (см. раздел «Побочное действие»). У пациентов, получающих левлатиниб, необходимо проводить регулярное исследование мочи на наличие белка. При обнаружении в моче значительных количеств белка экспресс-методом ( $\geq 2+$ ) может потребоваться приостановка лечения левлатинибом, коррекция его дозы или полная отмена препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»). При возникновении нефротического синдрома, лечение левлатинибом необходимо отменить.

### Нарушение функции почек или почечная недостаточность

У пациентов, получавших левлатиниб, регистрировалось нарушение функции почек, в том числе случаи почечной недостаточности (см. раздел «Побочное действие»). Основным идентифицированным фактором риска нарушения функции почек являлась дегидратация и/или гиповолемия вследствие токсического воздействия на желудочно-кишечный тракт. Токсические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта должны подвергаться активному лечению, что позволяет уменьшить риск нарушения функции почек или развития почечной недостаточности. Может потребоваться временная приостановка лечения левлатинибом, коррекция дозы препарата или его полная отмена (см. раздел «Способ применения и дозы»).

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью требуется коррекция начальной дозы левлатиниба (см. раздел «Способ применения и дозы»).

### Сердечная недостаточность

У пациентов, получавших леватиноб, регистрировалась сердечная недостаточность (с частотой менее 1 %), а также снижение фракции выброса левого желудочка (см. раздел «Побочное действие»). Пациенты должны проходить обследование для выявления симптомов и клинических признаков декомпенсации функции сердца, наличие которых может потребовать временной приостановки лечения, коррекции дозы препарата или его полной отмены (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### Синдром обратимой задней энцефалопатии / Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии

У пациентов, получавших леватиноб, диагностировали синдром обратимой задней энцефалопатии (с частотой менее 1 %, см. раздел «Побочное действие»). Данный синдром представляет собой неврологическое заболевание, клиническая картина которого может включать головную боль, судороги, летаргию, спутанность сознания, расстройство мыслительных способностей, бледность, нарушение зрения и другие неврологические симптомы. Может иметь место артериальная гипертензия от умеренной до тяжелой степени. Для подтверждения диагноза необходимо проведение магнитно-резонансной томографии. Должны быть приняты соответствующие меры для контроля показателей артериального давления (см. подраздел «Артериальная гипертензия»).

У пациентов с симптомами и клиническими признаками синдрома обратимой задней энцефалопатии может потребоваться временное прекращение лечения леватинобом, коррекция дозы препарата или его полная отмена (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### Гепатотоксическое действие

Наиболее частые нежелательные реакции, связанные с гепатотоксическим действием препарата, включали повышение активности аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы и концентрации билирубина в крови. У пациентов, получавших леватиноб, диагностировали печеночную недостаточность и острый гепатит (с частотой менее 1 %, см. раздел «Побочное действие»). В большинстве случаев печеночная недостаточность развивалась у пациентов с прогрессирующим метастатическим поражением печени. Исследование показателей функции печени должно проводиться до начала приема леватиноба, в течение первых двух месяцев лечения – каждые 2 недели, затем - ежемесячно на протяжении всего периода лечения. В случае возникновения признаков гепатотоксического действия может потребоваться временное

прекращение лечения ленватинибом, коррекция дозы препарата или его полная отмена (см. раздел «Способ применения и дозы»).

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью требуется коррекция начальной дозы ленватиниба (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### Кровотечения

У пациентов, получавших ленватиниб, регистрировались серьезные случаи кровотечений (см. раздел «Побочное действие»). Наиболее часто регистрируемым нежелательным явлением кровотечения было носовое кровотечение средней степени тяжести. Тем не менее, при терапии ленватинибом, были зарегистрированы серьезные кровотечения, связанные с опухолью, в том числе со смертельным исходом. Из-за потенциального риска серьезного кровотечения, связанного с уменьшением или некрозом опухоли на фоне терапии ленватинибом следует учитывать степень инвазии опухоли, инфильтрацию крупных кровеносных сосудов (например, сонной артерии). В случае возникновения кровотечения может потребоваться временное прекращение лечения ленватинибом, коррекция дозы препарата или его полная отмена (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### Тромбоэмболии артерий

У пациентов, получавших ленватиниб, диагностировали заболевания из группы тромбоэмболий артерий (ТЭА), в том числе цереброваскулярные расстройства, транзиторную ишемическую атаку и инфаркт миокарда (см. раздел «Побочное действие»). Ленватиниб не исследовался у пациентов с ТЭА, перенесенными на протяжении предшествующих 6 месяцев, и поэтому его следует использовать с осторожностью у таких пациентов. Решение о начале лечения должно быть основано на оценке польза-риск для конкретного пациента. При возникновении артериальной тромбоэмболии, терапию ленватинибом следует отменить.

#### Гастроинтестинальная перфорация и образование фистул

У пациентов, получавших ленватиниб, регистрировались случаи гастроинтестинальной перфорации или образования фистул (см. раздел «Побочное действие»). В большинстве случаев они имели место у пациентов с наличием факторов риска, к которым относились перенесенные хирургические операции или лучевая терапия. Может потребоваться временное прекращение лечения ленватинибом, коррекция дозы препарата или его полная отмена (см. раздел «Способ применения и дозы»).

### Удлинение интервала QT

Удлинение интервала QT/QTс у пациентов, получавших леватиноиб, встречалось чаще, чем у пациентов, получавших плацебо (см. раздел «Побочное действие»). Мониторинг электрокардиографических показателей должен проводиться у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT, застойной сердечной недостаточностью или брадиаритмией, а также у пациентов, получающих лекарственные препараты с известной способностью удлинять интервал QT (включая антиаритмические препараты классов Ia и III). Нарушения баланса электролитов, такие как гипокалиемия, гипокальциемия и гипомагниемия 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)..

### *Нарушение подавления уровня ТТГ в крови / Дисфункция щитовидной железы*

У пациентов, получавших леватиноиб были зарегистрированы случаи гипотиреоза (см. раздел «Побочное действие»). Мониторинг функции щитовидной железы следует проводить до начала, а также в процессе лечения леватиноибом. Лечение гипотиреоза следует проводить в соответствии с принятыми стандартами лечения до достижения эутиреоидного состояния.

Леватиноиб нарушает экзогенную супрессию ТТГ (см. раздел «Побочное действие»). Следует проводить регулярный мониторинг уровня ТТГ и корректировать принимаемую дозу гормонов щитовидной железы до достижения приемлемого уровня ТТГ с учетом терапевтической мишени конкретного пациента.

### *Особые группы пациентов*

Данных по применению леватиноиба у пациентов с расовой принадлежностью, отличной от европеоидной и азиатской, а также в возрасте старше 75 лет, недостаточно. Лечение леватиноибом у таких пациентов следует проводить с осторожностью, принимая во внимание пониженную переносимость леватиноиба пациентами азиатской расы и пожилыми пациентами (см. раздел «Побочное действие»).

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

### ***Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами***

Информация, приведенная ниже, относится к применению ленватиниба. При применении в комбинации с эверолимусом, прочтите также действующую инструкцию по медицинскому применению эверолимуса.

Ленватиниб оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами из-за нежелательных эффектов, таких как утомляемость и головокружение. Пациенты, у которых имеют место это симптомы, должны соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и работе с движущимися механизмами.

### **Форма выпуска**

Капсулы 4 мг, 10 мг. По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку (блистер) из фольги алюминиевой, ламинированной полимером.

По 3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Места вскрытия картонной пачки заклеены двумя прозрачными защитными стикерами.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия отпуска**

По рецепту.

### **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:**

Эйсай Юроп Лимитед, Соединенное Королевство.

Eisai Europe Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, United Kingdom.

### **Производство готовой лекарственной формы:**

Патеон Инк., Канада.

Patheon Inc., 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N 7K9, Canada.

**Фасовка (первичная упаковка):**

Эйсай Мануфэкчуринг Лимитед, Соединенное Королевство.

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, United Kingdom.

**Вторичная упаковка и выпускающий контроль качества:**

Эйсай Мануфэкчуринг Лимитед, Соединенное Королевство.

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, United Kingdom.

Или

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия.

450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28.

**Организация, уполномоченная принимать претензии на территории Российской Федерации:**

ООО «Эйсай».

117342, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 65 к. 1.

Телефон: +7 (495) 580 70 26.

Факс: +7 (495) 580 70 28.

Электронная почта: info\_russia@eisai.net.

**Данная версия инструкции действует с 06.12.2016**