

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

Ленватиниб Фармасинтез, 4 мг, капсулы

Ленватиниб Фармасинтез, 10 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ленватиниб.

Ленватиниб Фармасинтез, 4 мг, капсулы

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

Ленватиниб Фармасинтез, 10 мг, капсулы

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: тартразин (E102) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Ленватиниб Фармасинтез, 4 мг, капсулы

Капсулы №3, корпус и крышка красно-оранжевого цвета.

Содержимое капсул – гранулированный порошок белого или почти белого цвета, могут присутствовать небольшие комки, которые легко разрушаются стеклянной палочкой.

Ленватиниб Фармасинтез, 10 мг, капсулы

Капсулы №1, корпус и крышечка капсулы белого цвета.

Содержимое капсул – гранулированный порошок белого или почти белого цвета, могут присутствовать небольшие комки, которые легко разрушаются стеклянной палочкой.

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

Дифференцированный рак щитовидной железы

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

Почечно-клеточный рак

Препарат Ленватиниб Фармасинтез показан к применению в комбинации с пембролизумабом в качестве 1-й линии терапии у взрослых пациентов с распространенным почечно-клеточным раком.

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

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР)

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

Распространенный почечно-клеточный рак (ПКР)

Препарат Ленватиниб Фармасинтез в комбинации с пембролизумабом в качестве терапии первой линии

Рекомендованная суточная доза ленватиниба составляет 20 мг (две капсулы 10 мг) один раз в сутки в комбинации с 200 мг пембролизумаба в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели 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 доза/токсичность (см. пункт «Коррекция дозы во время терапии» ниже).

Обратитесь к официальной информации по медицинскому применению пембролизумаба для получения информации о рекомендуемой дозировке.

Препарат Ленватиниб Фармасинтез 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 доза/токсичность (см. пункт «Коррекция дозы во время терапии» ниже).

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

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 200 мг пембролизумаба в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут 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 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 и 2 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.

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. таблицу 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 ленватиниба
-----------------------	--------------------------	----------	--

Артериальная гипертензия	Степень 3 (несмотря на оптимальную антигипертензивную терапию)	Прервать	При улучшении до Степени 0, 1 или 2 см. таблицу 3 в разделе 4.4
	Степень 4	Отменить	Не возобновлять
Протеинурия	≥2 г / 24 часа	Прервать	При улучшении до менее 2 г / 24 часа
Нефротический синдром	—	Отменить	Не возобновлять
Нарушение функции почек или почечная недостаточность	Степень 3	Прервать	При улучшении до Степени 0 – 1 или первоначального уровня
	Степень 4*	Отменить	Не возобновлять
Сердечная недостаточность	Степень 3	Прервать	При улучшении до Степени 0 – 1 или первоначального уровня
	Степень 4	Отменить	Не возобновлять
Синдром обратимой задней энцефалопатии / синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии	Любая	Прервать	Рассмотреть возможность возобновления в сниженной дозе при улучшении до Степени 0 – 1
Гепатотоксичность	Степень 3	Прервать	При улучшении до Степени 0 – 1 или первоначального уровня
	Степень 4*	Отменить	Не возобновлять
Тромбоэмболия артерий (ТЭА)	Любая	Отменить	Не возобновлять
Кровотечения и тромбоцитопения*	Степень 3	Прервать	При улучшении до Степени 0 – 1
	Степень 4	Отменить	Не возобновлять
Гастроинтестинальная перфорация или фистула	Степень 3	Прервать	При улучшении до Степени 0 – 1 или первоначального уровня
	Степень 4	Отменить	Не возобновлять
Не гастроинтестинальная фистула	Степень 4	Отменить	Не возобновлять
Удлинение интервала QT	>500 мс	Прервать	При улучшении до менее 480 мс или первоначального уровня
Диарея	Степень 3	Прервать	При улучшении до Степени 0 – 1 или первоначального уровня

	Степень 4 (несмотря на проведение лекарственной терапии)	Отменить	Не возобновлять
--	--	----------	-----------------

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

Особые группы пациентов

Информация по клиническому опыту применения ленватиниба в комбинации с пембролизумабом представлены 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 дозы 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 нарушением функции печени

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 применении 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 нарушением функции почек

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:

- ДРЩЖ: 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 ECOG (восточной объединенной группы онкологов) 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 левватиниба при ГЦР в исследовании REFLECT была сопоставима у пациентов с массой тела менее 60 кг, получавших начальную дозу 8 мг, и пациентов с массой тела 60 кг и более, получавших начальную дозу 12 мг (см. раздел 5.2).

Пациенты с ГЦР массой тела менее 60 кг, кроме имеющих среднюю или тяжелую степень 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 (класс В по Чайлд-Пью).

Имеющиеся данные не позволяют сделать рекомендации по дозированию для пациентов с ГЦР и тяжелой печеночной недостаточностью (класс 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 Ленватиниб Фармасинтез не следует применять у детей младше 2 лет в связи с наличием проблем с безопасностью, выявленных в исследованиях на животных. Безопасность и эффективность препарата Ленватиниб Фармасинтез у детей в возрасте от 2 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Ленватиниб Фармасинтез 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 того же объема 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 (см. раздел 4.6).
- 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 артериального давления (АД) должен быть достигнут до начала лечения ленватинибом. Пациенты со склонностью к артериальной гипертензии должны принимать стабильную дозу антигипертензивной терапии в течение не менее 1 недели до начала терапии ленватинибом. Раннее выявление и эффективное лечение артериальной гипертензии имеет большое значение для минимизации необходимости во временной приостановке лечения или снижения дозы ленватиниба. Сообщалось о серьезных осложнениях плохо контролируемой гипертензии, включая расслоение аорты. Прием антигипертензивных препаратов должен быть начат сразу после подтверждения повышения АД. Обследование для выявления артериальной гипертензии должно проводиться через одну неделю после начала приема ленватиниба, в течение первых двух месяцев лечения – каждые 2 недели, затем – ежемесячно. Выбор антигипертензивной терапии должен быть индивидуализирован с учетом состояния пациента и соответствовать стандартной клинической практике. Для пациентов, имеющих нормальное АД до начала лечения, в случае повышения АД, следует начать антигипертензивную монотерапию препаратом одного из классов антигипертензивных препаратов. Для пациентов, принимающих антигипертензивные препараты до начала лечения ленватинибом, может потребоваться увеличение дозы данного антигипертензивного препарата, либо добавление препарата из другого класса. По необходимости при лечении артериальной гипертензии могут быть использованы рекомендации, представленные в таблице 3.

Таблица 3. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии

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

Протеинурия

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

Гепатотоксическое действие

У пациентов с ДРЦЖ и ПКР, принимавших левлатиниб, 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 менее 1 %). В большинстве случаев печеночная недостаточность развивалась у пациентов с прогрессирующим метастатическим поражением печени.

Нежелательные реакции со стороны печени, включая печеночную энцефалопатию и печеночную недостаточность (в том числе с летальным исходом), с более высокой частотой сообщались у пациентов с ГЦР, принимавших левлатиниб, в сравнении с пациентами с

ДРЦЖ и ПКР (см. раздел 4.8). Пациенты с более тяжелыми нарушениями функций печени и/или большей опухолевой нагрузкой на печень на исходном уровне имели более высокие риски развития печеночной энцефалопатии и печеночной недостаточности. Также с более высокой частотой печеночная энцефалопатия наблюдалась у пациентов в возрасте 75 лет и старше. Приблизительно половина всех случаев печеночной недостаточности отмечалась у пациентов с прогрессированием заболевания.

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

У пациентов с любой степенью печеночной недостаточности необходимо тщательно контролировать наличие нежелательных реакций, связанных с функцией печени. Для пациентов с ДРЦЖ и ПКР с тяжелой степенью печеночной недостаточности следует скорректировать начальную дозу ленватиниба. Имеющиеся данные не позволяют сделать рекомендации по дозированию для пациентов с ГЦР и средней печеночной недостаточностью (класс В по Чайлд-Пью). Ленватиниб не изучался у пациентов с ГЦР и тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью), поэтому применение препарата 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 3 или 4 степени тяжести, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Также у таких пациентов с большей частотой требовалось прерывание, снижение дозы или отмена лечения. Рекомендуется снижение начальной дозы для пациентов с почечной недостаточностью (см. раздел 4.2), и также тщательный мониторинг во время лечения. Клинический опыт применения ленватиниба у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью отсутствует.

У пациентов, получавших ленватиниб, 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 ленватинибом, коррекция дозы препарата или его полная отмена (см. раздел 4.2).

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

Гастроинтестинальная токсичность: диарея и обезвоживание

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

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

Сердечная дисфункция

У пациентов, получавших ленватиниб, регистрировалась 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, коррекции дозы препарата или его полной отмены (см. раздел 4.2).

Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES) / синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (RPLS)

У пациентов, получавших ленватиниб, диагностировали синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES), также известный как синдром задней лейкоэнцефалопатии (RPLS) (с частотой менее 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 умеренной до тяжелой степени тяжести. Для подтверждения диагноза PRES необходимо проведение магнитно-резонансной

томографии. Должны быть приняты соответствующие меры для контроля показателей артериального давления (см. подраздел «Артериальная гипертензия» данного раздела). У пациентов с симптомами и клиническими признаками PRES может потребоваться временное прекращение лечения, коррекция дозы препарата или его полная отмена (см. раздел 4.2).

Артериальные тромбозы

У пациентов, получавших ленватиниб, регистрировались заболевания из группы артериальных тромбозов (ТЭА), в том числе цереброваскулярные расстройства, транзиторные ишемические атаки и инфаркт миокарда (см. раздел 4.8). Ленватиниб не исследовался у пациентов с ТЭА, перенесенными в течение предшествующих 6 месяцев, и поэтому его следует использовать с осторожностью у таких пациентов. Решение о начале лечения должно быть основано на оценке риск-польза для конкретного пациента. При возникновении артериальной тромбозы терапию ленватинибом следует отменить (см. раздел 4.2).

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам с детородным потенциалом следует использовать эффективные методы контрацепции во время терапии ленватинибом и на протяжении, по меньшей мере, одного месяца после завершения лечения (см. раздел 4.6). На настоящий момент неизвестно, повышает ли ленватиниб риск развития тромбозы артерий при одновременном приеме с пероральными контрацептивами.

Кровотечения и тромбоцитопения

У пациентов, получавших ленватиниб, регистрировались серьезные кровотечения.

Наиболее часто сообщалось о легком носовом кровотечении. Также сообщалось о серьезных случаях тромбоцитопении, которая может увеличивать риск развития кровотечений (см. раздел 4.8).

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

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

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, коррекция дозы препарата или его полная отмена (см. раздел 4.2).

Образование фистул, отличных от гастроинтестинальных

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

Удлинение интервала QT

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

ленватиниба должен быть приостановлен. При восстановлении интервала QTc до первоначального уровня или не более 480 мс прием леватиниба может быть возобновлен в сниженной дозе (см. раздел 4.2).

Нарушения баланса электролитов, такие как гипокалиемия, гипокальциемия и 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). Контроль уровня кальция в крови во время терапии леватинибом следует проводить не реже, чем раз в месяц и корректировать его в случае необходимости. Терапию следует прервать или скорректировать дозу леватиниба по мере необходимости, в зависимости от степени тяжести, наличия изменений на ЭКГ, а также сохранения гипокальциемии.

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

Леватиниб нарушает экзогенную супрессию ТТГ (см. раздел 4.8).

У пациентов, получавших леватиниб в исследовании ПКР, 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 леватинибом. Лечение гипотиреоза следует проводить в соответствии с принятыми стандартами лечения до достижения эутиреоидного состояния.

Осложнения заживления ран

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

Остеонекроз челюсти

Сообщалось о случаях развития остеонекроза челюсти при применении леватиниба (см. раздел 4.8). Инвазивные стоматологические процедуры являются подтвержденным фактором риска развития остеонекроза челюсти. Перед началом применения леватиниба 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 азиатской, недостаточно. Лечение таких пациентов следует проводить с осторожностью, принимая во внимание сниженную переносимость ленватиниба пациентами азиатской расы (см. раздел 4.8).

Нет данных о применении ленватиниба сразу после сорафениба или другого противоопухолевого препарата, поэтому возможен риск развития дополнительной токсичности, если не соблюден адекватный период вымывания между курсами лечения.

Минимальный период вымывания в клинических исследованиях составлял 4 недели.

Пациенты с низким статусом по шкале ECOG

Пациенты со статусом по шкале ECOG (восточной объединенной группы онкологов) 2 и выше были исключены из исследований ПКР и ГЦР (см раздел 5.1). Пациенты со статусом по шкале ECOG 3 и выше были исключены из исследований 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 более ограничены. Ленватиниб следует использовать с осторожностью у таких пациентов, учитывая его сниженную переносимость (см. разделы 4.2 и 4.8).

Вспомогательные вещества

Препарат Ленватиниб Фармасинтез содержит тартразин (E102), который может вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на ленватиниб

Ингибиторы или индукторы изофермента CYP3A4, P-гликопротеина и BCRP

Ленватиниб может применяться вне зависимости от совместного приема ингибиторов изофермента 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 Р-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 Р-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 ленватиниба. Кроме того, у пациентов с ПКР фармакокинетика эверолимуса не подвергалась значительному влиянию одновременного приема ленватиниба. Значительного лекарственного взаимодействия между ленватинибом и другими субстратами CYP3A4 / Р-гликопротеина не ожидается.

Основываясь на моделировании на физиологически обоснованной фармакокинетической модели, разработанной для ленватиниба, значительного риска лекарственного взаимодействия между ленватинибом и мидазоламом (субстратом CYP3A4) или репаглинидом (субстратом CYP2C8) в дозе 24 мг ленватиниба не прогнозируется. Это

также было подтверждено в клиническом исследовании, определяющем влияние левлатиниба на мидазолам у субъектов с распространенными солидными опухолями.

Субстраты Р-гликопротеина и BCRP

Ленватиниб 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

Ленватиниб 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. Ленватиниб слабо ингибирует MATE1. В цитозоле печени человека ленватиниб не ингибирует активность альдегидоксидазы.

Пероральные контрацептивы

В настоящее время неизвестно, может ли ленватиниб 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

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

Беременность

Данных о применении ленватиниба у беременных женщин нет. Ленватиниб оказывал эмбриотоксический и тератогенный эффект при введении крысам и кроликам во время органогенеза при экспозициях ниже клинической (в зависимости от площади поверхности тела) в максимальной рекомендуемой дозе для человека. Аномалии развития плода включали париетальный отек, криптофтальмию, аномальный хвост (крысы), ретроэзофагеальную подключичную артерию, сращивание ребер и позвоночные аномалии

(кролики). Эти эмбриофетальные отклонения, вероятно, связаны с фармакологической активностью ленватиниба как антиангиогенного агента.

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, механизмами не проводились. Ленватиниб может вызывать нежелательные реакции, такие как утомляемость и головокружение. Пациенты, у которых имеют место эти симптомы, должны соблюдать осторожность при управлении автотранспортом 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, получавшим 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 (≥ 30 % случаев) включали диарею (80,6 %), артериальную гипертензию (70,1 %)*, утомляемость (59,7 %), снижение аппетита (53,7 %), снижение массы тела (52,6 %)*, рвоту (48,4 %), тошноту (45,2 %), протеинурию (38,9 %)*, стоматит (36,9 %)*, головную боль (35,8 %)*, дисфонию (35,6 %)*, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (ЛПЭ) (34,1 %)*, периферический отек (33,9 %) и гиперхолестеринемию (30,6 %). Артериальная гипертензия и протеинурия в большинстве случаев развивалась в начале лечения ленватинибом (см. разделы 4.4 и 4.8; частоты, отмеченные *, относятся к популяции пациентов с ДРЦЖ).

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

Среди 452 пациентов с радиоодрефрактным ДРЦЖ, нежелательные реакции приводили к снижению дозы ленватиниба в 63,1 % случаев и к полной отмене препарата – в 19,5 % случаев. Наиболее частыми нежелательными реакциями, которые являлись причиной снижения дозы ленватиниба (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 ленватиниба, 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 и более % пациентов) в группе ленватиниб + эверолимус, являлись диарея (21,0 %), тромбоцитопения (6,5 %) и рвота (6,5 %).

ПКР (ленватиниб в комбинации с пембролизумабом)

Наиболее часто встречавшиеся нежелательные реакции (≥ 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) (≥ 5 % случаев) включали артериальную гипертензию (26,2 %), повышение уровня липазы в крови

(12,9 %), диарею (9,5 %), протеинурию (8,0 %), повышение уровня липазы в крови (7,6 %), снижение массы тела (7,2 %) и утомляемость (5,2 %).

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

Прерывание приема ленватиниба, пембролизумаба или двух препаратов из-за нежелательной реакции произошло у 80,1 % пациентов; прием ленватиниба был прерван у 75,3 %, а прием двух препаратов – у 38,6 % пациентов. Доза ленватиниба была снижена у 68,4 % пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями (≥ 5 % случаев), приводившими к снижению дозы или прерыванию приема ленватиниба, 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 (≥ 30 % случаев) включали артериальную гипертензию (44,0 %), диарею (38,1 %), снижение аппетита (34,9 %), утомляемость (30,6 %) и снижение массы тела (30,4 %).

Наиболее важными серьезными нежелательными реакциями были печеночная недостаточность (2,8 %), печеночная энцефалопатия (4,6 %), кровотечение из варикозных вен пищевода (1,4 %), внутримозговое кровоизлияние (0,6 %), тромбозы 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 ленватинибе), чем при других типах опухолей (1,4 %), что не было связано с инфекцией, сепсисом или бактериальным перитонитом.

Среди 496 пациентов с гепатоцеллюлярным раком нежелательные реакции приводили к снижению дозы ленватиниба в 62,3 % случаев и к полной его отмене – в 20,2 % случаев. Наиболее частыми нежелательными реакциями, которые являлись причиной снижения

дозы (у 5 и более % пациентов), были снижение аппетита, диарея, протеинурия, артериальная гипертензия, утомляемость, синдром ЛПЭ и снижение количества тромбоцитов. Наиболее частыми нежелательными реакциями, приводившими к отмене ленватиниба, являлись печеночная энцефалопатия, утомляемость, повышение уровня билирубина в крови, протеинурия и печеночная недостаточность.

РЭ

Наиболее часто встречавшиеся нежелательные реакции (≥ 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 %), инфекцию мочевыводящих путей (27 %), дисфонию (25 %), боли в животе (23 %), астению (23 %), синдром ЛПЭ (23 %), стоматит (23 %) и гипомагниемия (20 %).

Наиболее частыми (≥ 5 % случаев) тяжелыми (степень тяжести 3 и выше) нежелательными реакциями были артериальная гипертензия (37,2 %) снижение веса (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 ленватиниба из-за нежелательных реакций произошла у 30,6 % пациентов, двух препаратов – 15,3 % пациентов.

Наиболее частыми (≥ 1 % случаев) нежелательными реакциями, приводившими к отмене ленватиниба, 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 информации по медицинскому применению пембролизумаба для получения информации об отмене пембролизумаба.

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

Наиболее частыми (≥ 1 % случаев) нежелательными реакциями, приводящими к прерыванию приема ленватиниба, были артериальная гипертензия (12,6 %), диарея (11,5 %), протеинурия (7,2 %), рвота (7 %), 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 (≥ 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 креатинина в крови (1,1 %).

Снижение дозы ленватиниба из-за нежелательных реакций произошло у 67,0 % пациентов. Наиболее частыми (≥ 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) или 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 ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$),
- редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$),
- очень редко ($< 1/10\ 000$),
- частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Таблица 4. Нежелательные реакции, 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 массы тела Снижение аппетита	Гипокалиемия Гиперхолестеринемия ^{b, *} Гипомагниемия ^b Снижение массы тела Снижение аппетита
Часто	Обезвоживание Гипомагниемия ^b	Обезвоживание Гипокальциемия*
<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 обратимой задней энцефалопатии Монопарез Транзиторная ишемическая атака	Синдром обратимой задней энцефалопатии Острое нарушение мозгового кровообращения [†] Монопарез Транзиторная ишемическая атака
<i>Нарушения со стороны сердца</i>		
Часто	Инфаркт миокарда ^{c†} Сердечная недостаточность Удлинение интервала QT на ЭКГ Снижение фракции выброса	Инфаркт миокарда ^{c†} 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 полости рта ^g Боль в полости рта ^h Запор Диспепсия Сухость слизистой оболочки полости рта	Диарея Боль в животе ^f Рвота Тошнота Воспаление полости рта ^g Боль в полости рта ^h Запор 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
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		
Очень часто	Повышение концентрации билирубина в крови ^{j,*} Гипоальбуминемия ^{j,*} Повышение активности аланинаминотрансферазы [*] Повышение активности аспартатаминотрансферазы [*]	Гипоальбуминемия ^{j,*} Повышение активности аланинаминотрансферазы [*] Повышение активности аспартатаминотрансферазы [*] Повышение активности щелочной фосфатазы
Часто	Печеночная недостаточность ^{k,*,†} Печеночная энцефалопатия ^{l,*,†} Повышение активности щелочной фосфатазы Нарушение функции печени	Холецистит Нарушение функции печени Повышение концентрации билирубина в крови ^{j,*}

	Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы Холецистит	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 Сыпь Алопеция	Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии 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
Часто	Чувство дискомфорта	Чувство дискомфорта
Нечасто	Нарушение заживления ран	Не гастроинтестинальная фистула ^o Нарушение заживления ран

Частота неизвестна	Не гастроинтестинальная фистула °	
-----------------------	-----------------------------------	--

* 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 лимфоцитов в крови. Лимфопения включает снижение числа лимфоцитов в крови.

b: Гипомагниемия включает снижение уровня магния в крови. Гиперхолестеринемия включает повышение уровня холестерина в крови

c: Инфаркт миокарда включает острый инфаркт миокарда.

d: Кровотечение включает все виды кровотечений, такие как носовое кровотечение, кровохарканье, гематурия, контузия, гематомезия, кровоточивость десен, петехии, легочное кровотечение, ректальное кровотечение, наличие крови в моче, гематома, влагалищное кровотечение, кровоизлияние в конъюнктиву, геморроидальное кровотечение, кровоизлияние во внутричерепную опухоль, гортанное кровотечение, экхимоз, повышенная склонность к синякам, постпроцедурное кровоизлияние, пурпура, кровоизлияние в кожу, разрыв аневризмы, артериальные кровотечения, глазные кровоизлияния, желудочное кровотечение, геморрагический гастродуоденит, желудочно-кишечное кровотечение, рвота с кровью, кровотечение, геморрагический инсульт, мелена, метроррагия, кровотечение из ногтевого ложа, гемоторакс, постменопаузальное кровотечение, геморрагический проктит, почечная гематома, кровоизлияние в селезенку, кровоизлияние у основания ногтей, субарахноидальное кровоизлияние, кровоизлияние в трахею, кровоизлияние в опухоль, кровотечение из влагалища и маточное кровотечение.

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

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

e: Артериальная гипертензия включает гипертонический криз, повышение диастолического кровяного давления, ортостатическую гипертензию и повышение кровяного давления.

f: Боль в животе включает дискомфорт в брюшной полости, боль в нижнем отделе живота, боль в верхнем отделе живота, болезненность живота при пальпации, дискомфорт в эпигастральной области.

g: Воспаление полости рта включает афтозный стоматит, афтозную язву, эрозию десны, изъязвление десны, образование пузырей на слизистой оболочке рта, стоматит, глоссит, изъязвление полости рта, воспаление слизистых оболочек.

h: Боль в полости рта включает глоссодинию, боль в деснах, дискомфорт в орофарингеальной области, боль в орофарингеальной области, дискомфорт языка.

i: Панкреатит включает острый панкреатит.

j: Повышение концентрации билирубина в крови включает гипербилируинемию, желтуху и повышение концентрации конъюгированного билирубина. Гипоальбуминемия включает понижение концентрации альбумина в крови.

k: Печеночная недостаточность включает острую и хроническую печеночную недостаточность.

l: Печеночная энцефалопатия включает печеночную кому, метаболическую энцефалопатию и энцефалопатию.

m: Повреждение клеток печени/гепатит включает лекарственно-индуцированное поражение печени, стеатоз печени, холестатическое поражение печени.

n: Эпизоды почечной недостаточности включают острую прerenальную недостаточность, острую почечную недостаточность, острое повреждение почек, некроз почечных канальцев.

o: Негастроинтестинальная фистула включает все случаи образования фистул вне желудочно-кишечного тракта, включая трахеальные, трахео-эзофагеальные, 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 артериального давления и повышение артериального давления) была зарегистрирована у 72,8 % пациентов, получавших ленватиниб, и у 16,0 % пациентов из группы плацебо. Медиана времени до возникновения реакции у пациентов из группы, 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 препарата (13,4 % пациентов). У 1,1 % пациентов артериальная гипертензия являлась причиной полной отмены ленватиниба.

ГЦР

В ходе клинического исследования Фазы III REFLECT артериальная гипертензия (включая артериальную гипертензию, повышение артериального давления, повышение диастолического артериального давления 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 в 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 составило 4,9 и 6,9 недель 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)

ДРЦЖ

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 недель. Протеинурия 3-й степени тяжести имела место у 10,7 % пациентов, получавших ленватиниб, и ни у одного из пациентов, получавших плацебо. В большинстве случаев имело место выздоровление или исчезновение реакции после временной приостановки

лечения (16,9 % пациентов) или снижения дозы 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 недель. 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 недель 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-ей степени тяжести и выше). Медиана времени до начала реакции составляла 34,5 дней. 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)

ДРЦЖ

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-ей степени тяжести и выше). Медиана времени до начала реакции составляла 86,0 дней. 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)

ДРЦЖ

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 сердечная дисфункция (включая застойную сердечную недостаточность, кардиогенный шок и сердечно-легочную недостаточность) сообщалась 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 недель 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-ей степени тяжести и выше). Медиана времени до начала реакции составила 112,0

дней. 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)

ДРИЖ

В ходе основного клинического исследования Фазы III SELECT зафиксирован 1 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 1 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 1 случай PRES (3-й степени тяжести) в группе ленватиниба, произошедший после 18,4 недель терапии. В группе ленватиниб + эверолимус, и в группе монотерапии эверолимусом ни одного случая не зафиксировано.

Гепатотоксическое действие (см. раздел 4.4)

ДРИЖ

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 % 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 составляло 3,0 месяца (любой степени тяжести) в группе, получавшей ленватиниб + пембролизумаб, и 0,7 месяца в группе, получавшей сунитиниб. Реакции 3 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 включая 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 недель соответственно. Случаи нарушений со стороны печени 3-ей 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-ей степени тяжести и выше). Медиана времени до начала реакции составляла 56,0 дней. 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 недель. В группе эверолимуса тромбозмболии 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 тромбозмболии артерий у 3,7 % пациентов в группе ленватиниб + пембролизумаб (включая 2,2 % случаев 3-ей степени тяжести и выше). Медиана времени до начала реакции составляла 59,0 дней. 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-ей 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 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 кровотечений 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 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 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-ей степени тяжести наблюдались у 3,0 % пациентов. Медиана времени до начала реакции составляла 65,0 дней. 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 снижения дозы ленватиниба (что имело место у 1,5 % и у 1,1 % пациентов соответственно). У 1 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 % пациентов 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 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.

РЭ

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

Образование фистул и гастроинтестинальная перфорация (см. раздел 4.4)

ДРЦЖ

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 дней. 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)

ДРЦЖ

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 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 случаев 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 все 3-й степени тяжести). Медиана времени до начала реакции составляла 115,5 дней. 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 ТТГ в крови / дисфункция щитовидной железы)

ДРЦЖ

В ходе основного клинического исследования Фазы III SELECT уровень ТТГ на этапе включения в исследование составлял 0,5 МЕ/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 леватиниб.

ПКР

В ходе клинического исследования Фазы III CLEAR гипотиреоз развился у 47,2 % пациентов в группе, получавшей леватиниб + пембролизумаб, и у 26,5 % пациентов в группе, получавшей сунитиниб. В целом большинство случаев гипотиреоза в группе, получавшей леватиниб + пембролизумаб, было 1 или 2 степени тяжести. Гипотиреоз 3 степени тяжести был зарегистрирован у 1,4 % пациентов в группе, получавшей леватиниб + 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 леватиниб + пембролизумаб, по сравнению с 65,6 % пациентов, получавших сунитиниб. У пациентов, получавших леватиниб + пембролизумаб, случаи гипотиреоза привели к модификации дозы леватиниба (снижение или прерывание приема) у 2,6 % пациентов и к отмене леватиниба у 1 пациента.

В ходе клинического исследования 205 гипотиреоз был зарегистрирован у 24 % пациентов в группе леватиниб + эверолимус и у 2 % пациентов, получавших эверолимус в монотерапии. Все случаи гипотиреоза в группе леватиниб + эверолимус были 1-й или 2-й степени тяжести. У пациентов с нормальным уровнем ТТГ в 60,5 % случаев наблюдалось его повышение в группе леватиниб + 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 леватиниб + пембролизумаб, реакции 3 степени тяжести наблюдались у 1,2 % пациентов. Медиана времени до начала реакции составляла 77,9 дней. 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)

ДРЦЖ

В ходе основного клинического исследования Фазы III SELECT случаи диареи зафиксированы у 67,4 % пациентов из группы леватиниба (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 случаи 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 недель соответственно. Диарея была наиболее частой причиной снижения дозы препаратов, приостановки лечения и была устойчивой, несмотря на снижение дозы. У одного пациента диарея привела к отмене лечения.

РЭ

В ходе клинического исследования Фазы III (Исследование 309) диарея была зарегистрирована у 54,2 % пациентов, получавших ленватиниб + пембролизумаб (включая 7,6 % случаев 3 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 два 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 реакции, связанные с тромбозом артерий, также наблюдались чаще у данной группы пациентов.

ПКР

Пациенты в возрасте 75 лет и старше имели более высокую (≥ 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 ≥ 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 (≥ 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 из 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 ЖКТ (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

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

Телефон: +7-800-550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Сообщалось о передозировке левлатиниба, включая разовый прием 144 мг, что в 6 раз превышает рекомендуемую суточную дозу. Эти случаи сопровождались возникновением нежелательных реакций, согласующихся с изученным профилем безопасности левлатиниба (например, возникновение почечной или сердечной недостаточности), либо протекали при отсутствии сообщений о нежелательных реакциях. Летальный случай в результате полиорганной недостаточности произошел у пациента, который получил внутрь однократную дозу левлатиниба 120 мг.

Лечение

Специфический антидот при передозировке левлатиниба отсутствует. Ожидается, что в результате высокой степени связывания с белками плазмы крови левлатиниб не подвержен диализу. В случае подозреваемой передозировки 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 VEGFR 1 и VEGFR 2 в подоцитах почечного клубочка.

Механизм действия ленватиниба на гипотиреоз полностью не выяснен.

Оценка интервала QT

Однократное применение ленватиниба в дозе 32 мг не приводило к удлинению интервала QTc согласно результатам, полученным в рамках исчерпывающего исследования влияния на интервал QT у здоровых участников.

Клиническая эффективность и безопасность

Дифференцированный рак щитовидной железы, рефрактерный к радиоактивному йоду (ДРЦЖ)

Исследование SELECT – многоцентровое рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное с участием 392 пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к радиоактивному йоду, с рентгенологическими признаками прогрессирования заболевания в течение 13 месяцев до включения в исследование. Устойчивость к радиоактивному йоду определялась как 1 измеримое поражение (или более) либо без поглощения йода при сканировании с радиоактивными изотопами йода, либо с поглощением йода и прогрессированием в течение 12 месяцев терапии радиоактивными изотопами йода, либо с совокупной активностью радиоактивных изотопов йода > 600 мКи или 22 ГБк при введении последней дозы не менее чем за 6 месяцев до включения в исследование. Рандомизация была стратифицирована по географическому региону (Европа, Северная Америка и другие страны), предшествующей VEGF/VEGFR-таргетной терапии (пациенты могли проходить 0 или 1 предшествующую VEGF/VEGFR-таргетную терапию) и возрасту (≤ 65 лет или > 65 лет).

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).

Пациенты в группе плацебо могли получать ленватиниб в случае подтвержденного прогрессирования заболевания. Соответствующие критериям участия пациенты с измеримым заболеванием в соответствии с RECIST 1.1 были рандомизированы в соотношении 2:1 либо в группу, получавшую ленватиниб в дозе 24 мг один раз в сутки ($n=261$), либо в группу, получавшую плацебо ($n=131$). Исходные демографические характеристики и характеристики заболевания были хорошо сбалансированы для обеих групп лечения. Медиана совокупной активности радиоактивных изотопов йода (RAI),

введенных в организм до включения в исследование, составляла 350 мКи (12,95 ГБк). Из 392 рандомизированных пациентов 23,7 % проходили 1 курс предшествующей VEGF/VEGFR-таргетной терапии. По данным гистологического исследования у 66,1 % пациентов был подтвержден диагноз папиллярного рака щитовидной железы, а у 33,9 % — фолликулярного рака щитовидной железы, в том числе Гюртле-клеточного (14,8 %) и светлоклеточного (3,8 %). Метастазы присутствовали у 99 % пациентов: в легких у 89,3 %, в лимфатических узлах у 51,5 %, в костях у 38,8 %, в печени у 18,1 %, в головном мозге у 4,1 %.

У пациентов, получавших ленватиниб, было продемонстрировано статистически значимое увеличение ВБП по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Положительное влияние на ВБП в подгруппах, получавших 0 или 1 курс предшествующей VEGF/VEGFR-таргетной терапии, было сходным. Кроме того, положительное влияние на ВБП наблюдалось во всех подгруппах, сформированных по принципу принадлежности участников к определенной возрастной группе, полу, расе и региону.

После подтверждения прогрессирования заболевания была проведена независимая оценка, по результатам которой 109 (83,2 %) пациентов, рандомизированных на плацебо, перешли на прием ленватиниба по открытому типу к моменту проведения первичного анализа эффективности.

Частота объективных ответов (полный ответ [ПО] плюс частичный ответ [ЧО]) по данным независимой радиологической оценки была значительно ($p < 0,0001$) выше в группе, получавшей ленватиниб (64,8 %), чем в группе, получавшей плацебо (1,5 %). У четырех (1,5 %) пациентов, получавших ленватиниб, был достигнут ПО, а у 165 (63,2 %) — ЧО, в то время как ни у одного пациента, получавшего плацебо, не было ПО, а у 2 (1,5 %) — ЧО.

Медианное время до первого снижения дозы составило 2,8 месяца. Медианное время до начала объективного ответа составляло 2,0 (ДИ 95 %: 1,9–3,5) месяца; однако среди пациентов, у которых наблюдался полный или частичный ответ на ленватиниб, у 70,4 % он возник в течение 30 дней после начала приема дозы 24 мг.

Анализ общей выживаемости был осложнен тем, что пациенты, получавшие плацебо, при подтвержденном прогрессировании заболевания имели возможность перейти на прием ленватиниба по открытому типу. Статистически значимой разницы в общей выживаемости между группами лечения на момент первичного анализа эффективности не было (ОР=0,73; ДИ 95%: 0,50–1,07; $p=0,1032$). Медиана общей выживаемости не была достигнута ни в группе, получающей ленватиниб, ни в группе перехода от плацебо.

Таблица 5. Результаты оценки эффективности у пациентов с ДРЦЖ		
	Ленватиниб N=261	Плацебо N=131
Выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) ^a		
Число случаев прогрессирования или смерти (%)	107 (41,0)	113 (86,3)
Медианная ВБП в месяцах (95 % ДИ)	18,3 (15,1; Н/О)	3,6 (2,2–3,7)
Отношение рисков (99 % ДИ) ^{b,c}	0,21 (0,14–0,31)	
P-значение ^b	< 0,0001	
Пациенты, не получавшие (0) предшествующую VEGF/VEGFR-таргетную терапию (%)	195 (74,7)	104 (79,4)
Число случаев прогрессирования или летальных исходов (%)	76	88
Медианная ВБП в месяцах (95 % ДИ)	18,7 (16,4; Н/О)	3,6 (2,1–5,3)
Отношение рисков (95 % ДИ) ^{b, c}	0,20 (0,14–0,27)	
Пациенты, получавшие 1 предшествующую VEGF/VEGFR-таргетную терапию (%)	66 (25,3)	27 (20,6)
Число случаев прогрессирования или летальных исходов (%)	31	25
Медианная ВБП в месяцах (95 % ДИ)	15,1 (8,8; Н/О)	3,6 (1,9–3,7)
Отношение рисков (95 % ДИ) ^{b,c}	0,22 (0,12–0,41)	
Частота объективного ответа		
Количество пациентов с объективным ответом (%)	169 (64,8)	2 (1,5)
(95 % ДИ)	[59,0–70,5]	[0,0–3,6]
P-значение ^b	< 0,0001	
Количество полных ответов	4	0
Количество частичных ответов	165	2
Медианное время до объективного ответа, ^d месяцев (95 % ДИ)	2,0 (1,9–3,5)	5,6 (1,8–9,4)
Продолжительность ответа/ мес., медиана (95 % ДИ)	Н/О (16,8; Н/О)	Н/О (Н/О; Н/О)
Общая выживаемость		
Количество летальных исходов (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
Медиана ОВ в месяцах (95 % ДИ)	Н/О (22,0; Н/О)	Н/О (20,3; Н/О)
Отношение рисков (95 % ДИ) ^{b, e}	0,73 (0,50–1,07)	
P-значение ^{b, e}	0,1032	
ДИ — доверительный интервал; Н/О — не поддается оценке; ОВ — общая выживаемость; ВБП — выживаемость без прогрессирования заболевания; RPSFT — структурная ранг-сохраняющая модель времени до неудачи лечения; VEGF/VEGFR — фактор роста эндотелия сосудов/рецептор фактора роста эндотелия сосудов.		
a: Независимая радиологическая оценка.		
b: Стратификация по региону (Европа, Северная Америка, другие страны), возрастной группе (≤ 65 лет и > 65 лет) и предшествующей таргетной терапии VEGF/VEGFR (0 и 1).		
c: Оценка с использованием модели пропорциональных рисков Кокса.		
d: Оценка с помощью метода Каплана-Мейера, 95 % ДИ — с помощью обобщенного метода Брукмейера и Кроули у пациентов с наилучшим общим ответом: полный ответ или частичный ответ.		
e: Без учета эффекта перехода.		

Результаты оценки эффективности представлены на рисунках 1, 2.

Рисунок 1. Кривая Каплана-Мейера для выживаемости без прогрессирования в исследовании 303 (ДРЦЖ)

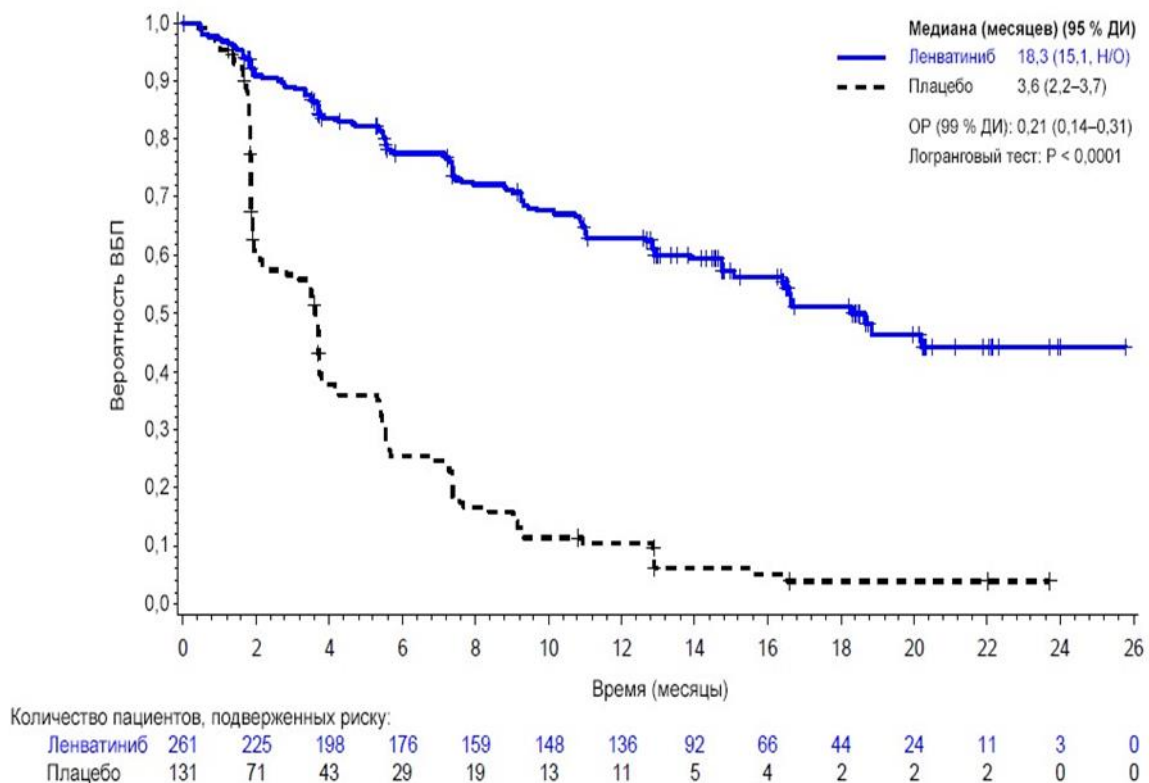
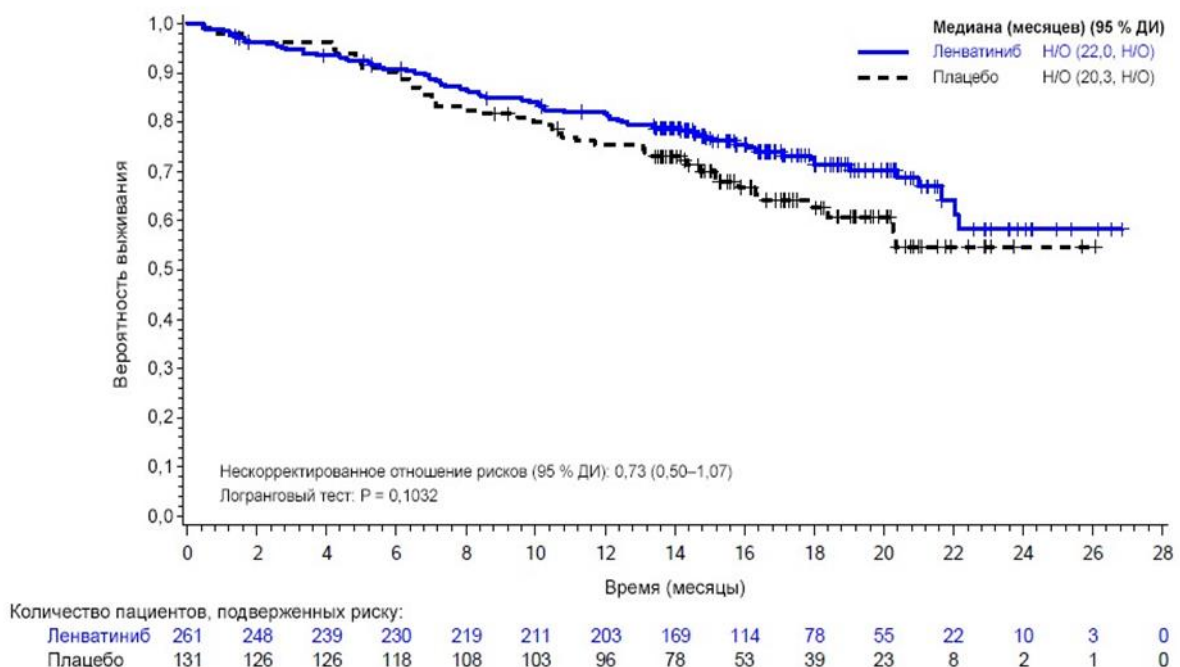


Рисунок 2. График Каплана-Мейера для общей выживаемости (ДРЦЖ)



Почечно-клеточный рак (ПКР)

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

Эффективность левватиниба в комбинации с пембролизумабом изучалась в Исследовании 307 (CLEAR), многоцентровом, открытом, рандомизированном исследовании, в котором

участвовали 1 069 пациентов с прогрессирующим ПКР в условиях терапии первой линии.

Пациенты включались в исследование независимо от статуса экспрессии рецептора PD-L1 опухоли.

Пациенты с активным аутоиммунным заболеванием или с патологическим состоянием, требующим иммуносупрессии, не подходили для участия в исследовании. Рандомизация была стратифицирована по географическому региону. (Северная Америка и Западная Европа в сравнении с «остальными странами мира») и прогностические группы Мемориального онкологического центра им. Слоуна — Кеттеринга (MSKCC) (группы низкого, промежуточного и высокого риска).

Пациенты были рандомизированы для приема ленватиниба 20 мг перорально один раз в сутки в комбинации с пембролизумабом 200 мг внутривенно каждые 3 недели ($n = 355$), ленватиниба 18 мг перорально один раз в сутки в комбинации с эверолимусом 5 мг перорально один раз в сутки ($n = 357$) или сунитиниба 50 мг перорально один раз в сутки в течение 4 недель, с последующим периодом без лечения продолжительностью 2 недели ($n = 357$). Все пациенты в группе комбинации ленватиниб + пембролизумаб начали принимать ленватиниб в дозе 20 мг перорально один раз в сутки. Медианное время до первого снижения дозы ленватиниба составило 1,9 месяца. Медианная средняя суточная доза ленватиниба составляла 14 мг. Лечение продолжалось до появления неприемлемого токсического эффекта или прогрессирования заболевания по определению исследователя и по подтверждению Независимого радиологического наблюдательного комитета (IRC) при помощи критериев оценки ответа солидных опухолей версии 1.1 (RECIST 1.1).

Если пациент был клинически стабильным и, по мнению исследователя, у него наблюдалось улучшение клинических показателей, назначение ленватиниба с пембролизумабом было разрешено вне прогрессирования заболевания, определенного по RECIST. Максимальная продолжительность лечения пембролизумабом составляла 24 месяца; при этом лечение ленватинибом можно было продолжать более 24 месяцев. Оценка статуса опухоли проводилась на исходном уровне, а затем каждые 8 недель.

Полная характеристика популяции исследования: медианный возраст — 62 года (диапазон: от 29 до 88 лет); 42 % — в возрасте 65 лет и старше, 75% — мужчины; 74 % — представителей европеоидной расы, 21 % — монголоидной расы, 1 % — негроидной расы и 2 % — других рас; 18 % и 82 % пациентов имели исходный KPS (индекс Карновского) от 70 до 80 и от 90 до 100, соответственно. Распределение пациентов по категориям риска IMDC (Международный консорциум баз данных по метастатическому почечно-клеточному раку) было следующим: 33 % низкого риска, 56 % промежуточного риска и 10 % высокого риска. Категории риска MSKCC были следующими: 27 % низкого риска, 64 %

промежуточного риска и 9 % высокого риска. Обычными местами локализации метастазов у пациентов были легкие (68 %), лимфатические узлы (45 %) и кости (25 %).

Первичным критерием оценки эффективности была выживаемость без прогрессирования (ВБП) на основании RECIST 1.1 согласно IRC. Ключевые вторичные критерии оценки эффективности включали общую выживаемость (ОВ) и частоту объективного ответа (ЧОО). На этапе предварительно заданного промежуточного анализа при медианной продолжительности периода последующего наблюдения за ОВ, равной 26,6 месяца, терапия комбинацией ленватиниба с пембролизумабом показала статистически значимое улучшение ВБП, ОВ и ЧОО по сравнению с терапией сунитинибом. Результаты оценки эффективности для исследования CLEAR представлены в таблице 6; результаты проведенного согласно протоколу окончательного анализа ОВ и повторного анализа ВБП, представлены на рисунках 3 и 4. Прогрессирование заболевания как наилучший общий ответ наблюдалось у 5,4 % пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с пембролизумабом, и у 14,0 % пациентов, получавших сунитиниб. Результаты были сопоставимыми во всех предустановленных подгруппах и прогностических группах MSKCC, а также по статусу экспрессии рецепторов PD-L1 опухоли. Результаты оценки эффективности среди прогностических групп MSKCC приведены в таблице 7.

Первичный анализ ОВ не корректировался для учета последующих видов лечения.

Повторный анализ ОВ проводился, когда у пациентов, получавших ленватиниб и пембролизумаб или сунитиниб, медианная продолжительность последующего наблюдения за выживаемостью составляла 33,4 месяца. Отношение рисков (ОР) составило 0,72 (95 % ДИ 0,55–0,93) при количестве летальных исходов в группе комбинированной терапии, равном 105/355 (30 %), а в группе сунитиниба — 122/357 (34 %). Повторный анализ ОВ не корректировался для учета последующих видов лечения.

По результатам проведенного согласно протоколу окончательного анализа ОВ с дополнительным периодом последующего наблюдения, составившим приблизительно 23 месяца после первичного анализа (медиана общего периода последующего наблюдения составила 49,4 месяца), медиана ОВ для ленватиниба в комбинации с пембролизумабом составила 53,7 месяца (95 % ДИ: 48,7, Н/О) и 54,3 месяца (95 % ДИ: 40,9, Н/О) для сунитиниба с ОР 0,79 (95 % ДИ: 0,63–0,99); медиана ВБП для ленватиниба в комбинации с пембролизумабом составила 23,9 месяца (95 % ДИ: 20,8–27,7) в сравнении с 9,2 месяца (95 % ДИ: 6,0–11,0) для сунитиниба с ОР 0,47 (95 % ДИ: 0,38–0,57); ЧОО для ленватиниба в комбинации с пембролизумабом составила 71 %, а для сунитиниба — 37 %. Частота полного ответа для ленватиниба в комбинации с пембролизумабом составила 18 % по сравнению с 5 % для сунитиниба. Медиана длительности ответа (ДО) составила 26,7 месяца

(диапазон: 1,64+, 55,92+) для леватиниба в комбинации с пембролизумабом и 14,7 месяца (диапазон: 1,64+, 54,08+) для сунитиниба. Процент пациентов с сохраняющимся ответом согласно оценке по методу Каплана-Мейера составил 66 % и 53 % через 12 и 18 месяцев и более у пациентов, получавших леватиниб в комбинации с пембролизумабом, по сравнению с 58 % и 46 % у пациентов, получавших сунитиниб.

Окончательный анализ ОВ не корректировался для учета последующих видов лечения: 195/357 (54,6 %) пациентов в группе сунитиниба и 56/355 (15,8 %) пациентов в группе леватиниб плюс пембролизумаб получали последующую терапию антителами к PD-1/ PD-L1. Различия в видах последующей терапии может оказывать искажающее воздействие на показатель ОВ.

Таблица 6. Результаты оценки эффективности^а в отношении почечно-клеточного рака согласно IRC в исследовании 307 (ПКР)

	Ленватиниб 20 мг и Пембролизумаб 200 мг N=355	Сунитиниб 50 мг N=357
Выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП)		
Количество явлений, n (%)	160 (45,1 %)	205 (57,4 %)
Прогрессирование заболевания	145 (40,8 %)	196 (54,9 %)
Летальный исход	15 (4,2 %)	9 (2,5 %)
Медиана ВБП в месяцах (95 % ДИ) ^b	23,9 (20,8–27,7)	9,2 (6,0–11,0)
Отношение рисков (95 % ДИ) ^{c, d}	0,39 (0,32–0,49)	
p-значение ^d	< 0,0001	
Общая выживаемость (ОВ)		
Количество летальных исходов, n (%)	80 (22,5 %)	101 (28,3 %)
Медиана ОВ в месяцах (95 % ДИ)	Н/Д (33,6, Н/О)	Н/Д (Н/О, Н/О)
Отношение рисков (95 % ДИ) ^{c, d}	0,66 (0,49–0,88)	
p-значение ^d	0,0049	
Уровень общей выживаемости (%) (95 % ДИ) ^e		
12 месяцев	91,4 % (87,9–93,9)	80,2 % (75,5–84,1)
18 месяцев	87,1 % (83,1–90,3)	74,4 % (69,3–78,8)
24 месяца	79,2 % (74,1–83,3)	70,4 % (65,0–75,2)
Частота объективного ответа (подтвержденного)		
Частота объективного ответа, n (%)	252 (71,0 %)	129 (36,1 %)
(95 % ДИ)	(66,3–75,7)	(31,2–41,1)
Количество полных ответов (ПО), n (%)	57 (16,1 %)	15 (4,2 %)
Количество частичных ответов (ЧО), n (%)	195 (54,9 %)	114 (31,9 %)
P-значение ^f	< 0,0001	
Время до достижения ответа		
Медиана в месяцах (диапазон)	1,9 (1,41–18,50) ^g	1,9 (1,61–16,62) ^h
Длительность ответа ^b		
Медиана в месяцах (диапазон)	25,8 (1,6+, 36,8+)	14,6 (1,6+, 33,1+)

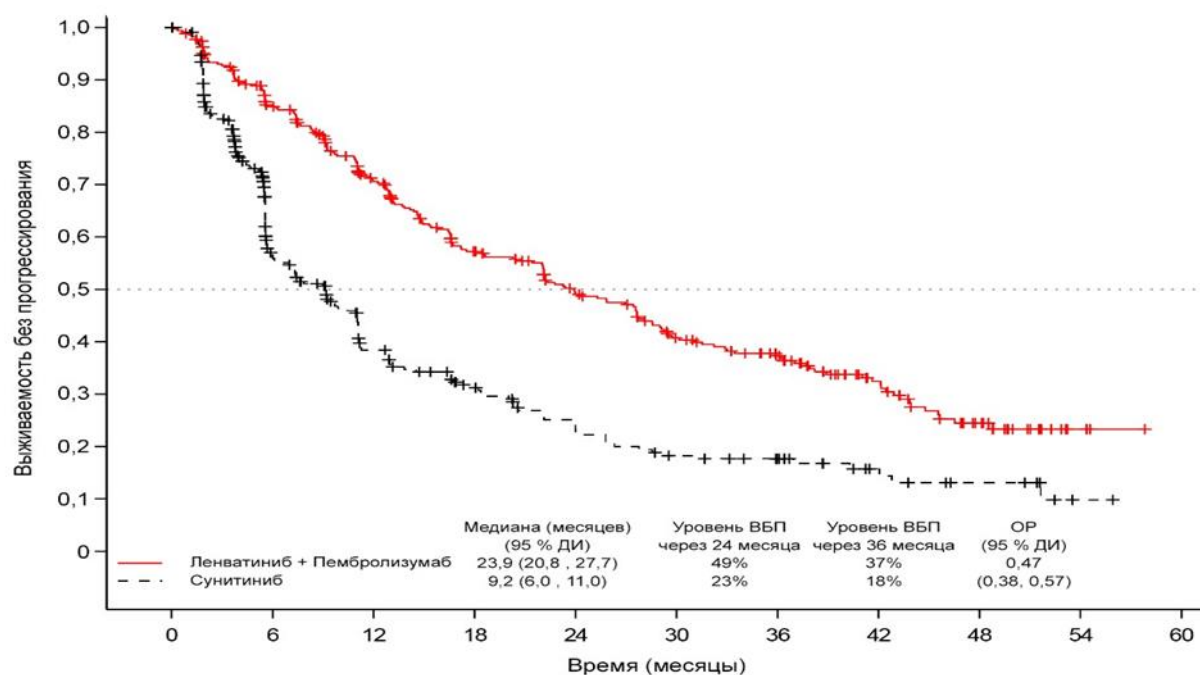
Оценка опухолей была основана на RECIST 1.1; для ЧОО включены только подтвержденные ответы.

Дата завершения сбора данных — 28 августа 2020 г.

ДИ = доверительный интервал; Н/О = не поддается оценке; Н/Д = не достигнуто

- ^a По результатам предварительно заданного промежуточного анализа (первичного анализа)
- ^b Оценка квантилей проводится по методу Каплана-Мейера.
- ^c Отношение рисков основано на модели пропорциональных рисков Кокса, включающей группу лечения в качестве фактора; для анализа связей используется метод Эфрона.
- ^d Стратифицировано по географическому региону (регион 1: Западная Европа и Северная Америка; регион 2: остальные страны мира) и прогностические группы MSKCC (группы низкого, промежуточного и высокого риска) согласно IxRS. Двустороннее р-значение, основанное на стратифицированном логранговом критерии.
- ^e Общая выживаемость и 95 % доверительный интервал рассчитываются с использованием множительного метода Каплана-Мейера и формулы Гринвуда.
- ^f Номинальное р-значение. При проведении окончательного анализа ЧОО по заранее предусмотренным переменным (медианная продолжительность периода последующего наблюдения 17,3 месяца) при сравнении комбинации ленватиниб + пембролизумаб и сунитиниба было достигнуто статистически значимое превосходство по ЧОО (отношение шансов: 3,84 (95 % ДИ: 2,81–5,26), р-значение: < 0,0001).
- ^g На основании данных пациентов с объективным ответом согласно IRC (n = 252)
- ^h На основании данных пациентов с объективным ответом согласно IRC (n = 129)

Рисунок 3. Кривые Каплана-Мейера для показателей выживаемости без прогрессирования заболевания в исследовании 307 (ПКР)



Количество пациентов, подверженных риску:

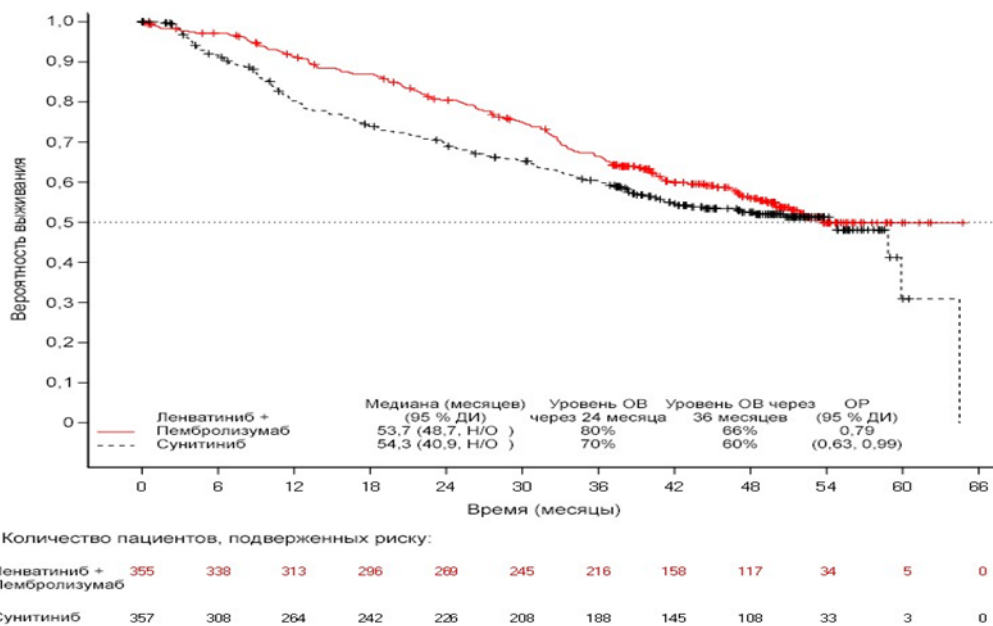
Ленватиниб + Пембролизумаб	355	276	213	161	128	99	81	49	25	4	0
Сунитиниб	357	145	85	59	41	30	23	12	7	1	0

Л + П — Ленватиниб + Пембролизумаб; С — Сунитиниб.

Дата завершения сбора данных: 31 июля 2022 г.

*По результатам повторного анализа ВБП, выполненного во время окончательного анализа ОВ, проведенного согласно протоколу.

Рисунок 4. Кривые Каплана-Мейера для показателей общей выживаемости в исследовании 307 (ПКР)



Л + П — Ленватиниб + Пембролизумаб; С — Сунитиниб. Н/О = не поддается оценке.

Дата завершения сбора данных: 31 июля 2022 г.

*По результатам окончательного анализа, проведенного согласно протоколу.

*Окончательный анализ ОВ не корректировался для учета последующих видов лечения.

В рамках исследования CLEAR не было возможности оценить эффективность в отдельных подгруппах.

Анализы в подгруппах проводились среди прогностических групп MSKCC. По результатам проведенного согласно протоколу окончательного анализа ОВ для пациентов, рандомизированных в группу, получавшую ленватиниб в комбинации с пембролизумабом, по сравнению с пациентами, рандомизированными в группу, получавшую сунитиниб, ОР ОВ в группе низкого риска составил 0,89 (95 % ДИ 0,53–1,50), ОР ОВ в группе промежуточного риска составил 0,81 (95 % ДИ 0,62–1,06), а в группе высокого риска ОР ОВ составил 0,59 (95 % ДИ 0,31–1,12). Для пациентов, рандомизированных в группу, получавшую ленватиниб в комбинации с пембролизумабом, по сравнению с пациентами, рандомизированными в группу, получавшую сунитиниб, ОР ВБП в группе низкого, промежуточного и высокого риска составил 0,46 (95 % ДИ 0,32–0,67), 0,51 (95 % ДИ 0,40–0,65) и 0,18 (95 % ДИ 0,08–0,42), соответственно.

В таблице 7 приведены результаты оценки эффективности среди прогностических групп MSKCC, полученные в рамках предварительно заданного первичного анализа и повторного анализа ОВ.

Таблица 7. Результаты оценки эффективности в исследовании CLEAR среди прогностических групп MSKCC

	Ленватиниб + Пембролизумаб (N=355)		Сунитиниб (N=357)		Ленватиниб + Пембролизумаб по сравнению с Сунитинибом
	Кол-во пациентов	Кол-во явлений	Кол-во пациентов	Кол-во явлений	
Выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) по данным IRC^a					ВБП ОР (95 % ДИ)
Высокая	96	39	97	60	0,36 (0,23–0,54)
Промежуточная	227	101	228	126	0,44 (0,34–0,58)
Низкая	32	20	32	19	0,18 (0,08–0,42)
Общая выживаемость (ОВ)^a					ОВ ОР (95 % ДИ)
Высокая ^b	96	11	97	13	0,86 (0,38–1,92)
Промежуточная	227	57	228	73	0,66 (0,47–0,94)
Низкая	32	12	32	15	0,50 (0,23–1,08)

^a Медиана последующего наблюдения — 26,5 месяцев (дата завершения сбора данных — 28 августа 2020 г.)

^b Интерпретация ОР ограничена небольшим количеством явлений (24/193 и 34/193).

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. У пациентов должны были, помимо прочего, присутствовать следующие факторы: гистологическое подтверждение преобладающего светлоклеточного ПКР, рентгенографические доказательства прогрессирования заболевания в соответствии с критериями RECIST 1.1, один курс предшествующей VEGF-таргетной терапии, и функциональный статус 0 или 1 по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG).

Пациенты были случайным образом распределены в одну из 3 групп: ленватиниб 18 мг + эверолимус 5 мг, ленватиниб 24 мг или эверолимус 10 мг в соотношении 1:1:1. Пациенты были стратифицированы по уровню гемоглобина (≤ 13 г/дл или > 13 г/дл для мужчин и $\leq 11,5$ г/дл или $> 11,5$ г/дл для женщин) и скорректированному содержанию кальция в сыворотке крови (≥ 10 мг/дл или < 10 мг/дл).

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.

Из 153 рандомизированно распределенных пациентов 73 % составляли мужчины со средним возрастом 61 год, 37 % — старше 65 лет, 97 % были европеоидами. Метастазы присутствовали у 95 % пациентов, а нерезектабельное распространенное заболевание — у 5 %. У всех пациентов имелся исходный ФС ECOG либо 0 (55 %), либо 1 (45 %), со сходным распределением значений этого показателя в 3 группах лечения. Высокий риск MSKCC наблюдался у 39 % пациентов в группе ленватиниб + эверолимус, у 44 % в группе ленватиниба и 38 % в группе эверолимуса. Медианное время от постановки диагноза до первой дозы составило 32 месяца в группе ленватиниб + эверолимус, 33 месяца в группе ленватиниба и 26 месяцев в группе эверолимуса.

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 (см. рисунок 5). В группе ленватиниба также отмечалось улучшение ВБП по сравнению с группой эверолимуса. Общая выживаемость была выше в группе ленватиниб плюс эверолимус (см. таблицу 8); тенденция, наблюдаемая в рамках повторного анализа ОВ до завершения сбора данных, представлена на рис. 6 и рис. 7.

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 (отношение рисков [OR]=0,50, [95 % ДИ: 0,26–0,79], P=0,003) 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 (P-значение < 0,0001) в пользу группы ленватиниб плюс эверолимус.

Таблица 8. Результаты эффективности после одной предшествующей VEGF-таргетной терапии в исследовании 205 ПКР

	Ленватиниб 18 мг + Эверолимус 5 мг (N = 51)	Ленватиниб 24 мг (N = 52)	Эверолимус 10 мг (N = 50)
Выживаемость без прогрессирования (ВБП)^a по оценке исследователя			
Медианная ВБП в месяцах (95 % ДИ)	14,6 (5,9–20,1)	7,4 (5,6–10,2)	5,5 (3,5–7,1)

Отношение рисков (95 % ДИ) ^b ленватиниб + эверолимус по сравнению с сунитинибом	0,40 (0,24–0,67)		
P-значение ленватиниб + эверолимус по сравнению с эверолимусом	0,0005	-	-
Выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП)^a по апостериорной ретроспективной независимой оценке			
Медианная ВБП в месяцах (95 % ДИ)	12,8 (7,4–17,5)	9,0 (5,6–10,2)	5,6 (3,6–9,3)
Отношение рисков (95 % ДИ) ^b ленватиниб + эверолимус по сравнению с эверолимусом	0,45 (0,26–0,79)	-	-
P-значение ленватиниб + эверолимус по сравнению с эверолимусом	0,003	-	-
Общая выживаемость^c			
Количество летальных исходов, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
Медиана ОВ в месяцах (95 % ДИ)	25,5 (16,4–32,1)	19,1 (13,6–26,2)	15,4 (11,8–20,6)
Отношение рисков (95 % ДИ) ^b ленватиниб + эверолимус по сравнению с эверолимусом	0,59 (0,36–0,97)	-	-
Частота объективного ответа по оценке исследователя, n (%)			
Полный ответ	1 (2)	0	0
Частичный ответ	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Частота объективного ответа	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Стабильное заболевание	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Продолжительность ответа, мес., медиана (95 % ДИ)	13,0 (3,7; Н/О)	7,5 (3,8; Н/О)	8,5 (7,5–9,4)

Оценка опухоли была основана на критериях RECIST 1.1. Дата завершения сбора данных = 13 июня 2014 г.

Процентные доли основаны на общем количестве пациентов в полной популяции для анализа в соответствующей группе лечения.

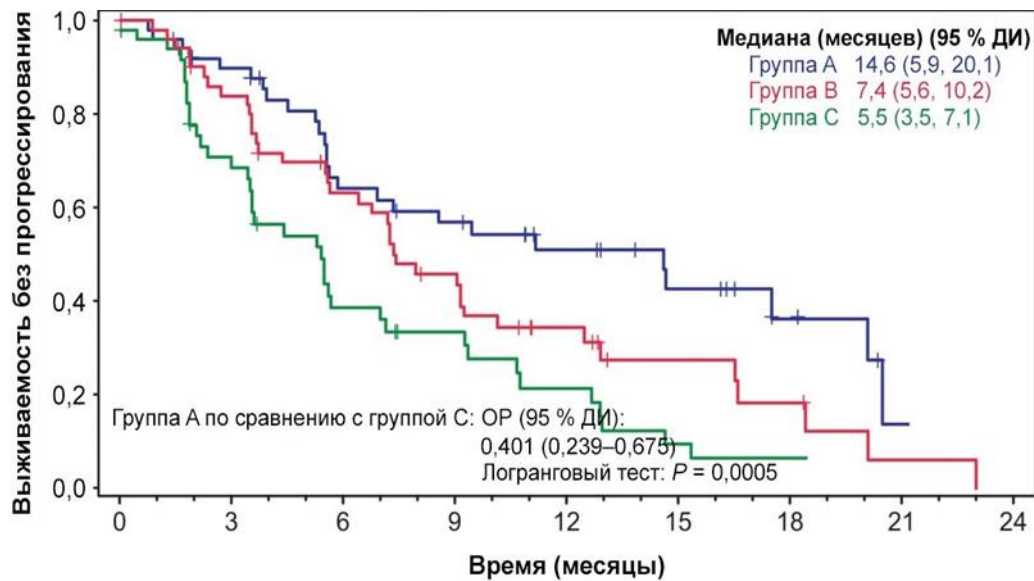
ДИ = доверительный интервал, Н/О = не поддается оценке

^a Точечные оценки основаны на методе Каплана-Мейера, а 95 % доверительные интервалы основаны на формуле Гринвуда с использованием двойного логарифмического преобразования.

^b Стратифицированное отношение рисков основано на стратифицированной модели регрессии Кокса, включающей вариант лечения в качестве ковариатного фактора, уровень гемоглобина и скорректированный уровень кальция в сыворотке крови в качестве страт. Для корректировки связанных событий использовался метод Эфрона.

^c Дата завершения сбора данных = 31 июля 2015 г.

Рисунок 5. График Каплана-Мейера для выживаемости без прогрессирования заболевания (по оценке исследователя в исследовании 205 (ПКР))



Количество пациентов, подверженных риску:

— Группа А 51	41	27	23	16	10	5	1	0
— Группа В 52	41	29	20	11	6	4	1	0
— Группа С 50	29	15	11	7	3	1	0	

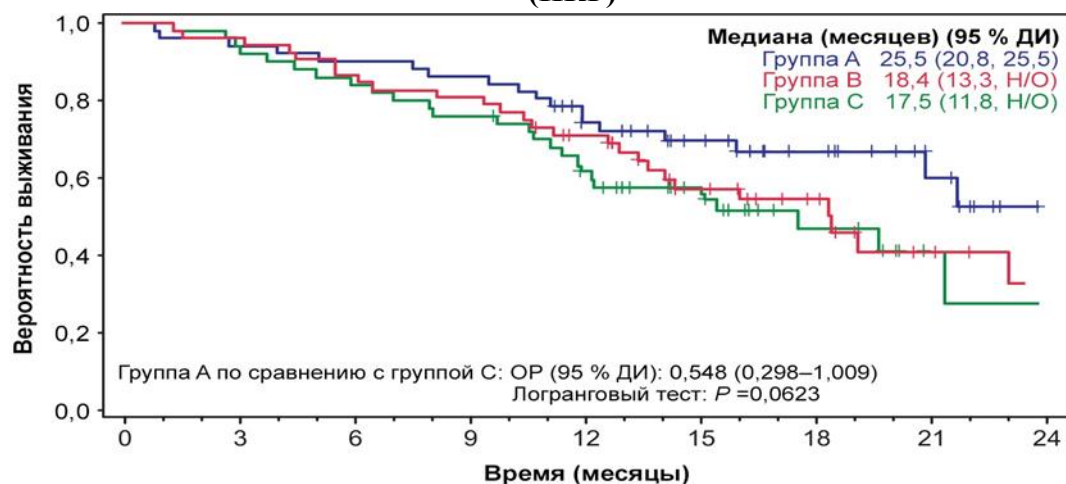
Группа А: ленватиниб 18 мг + эверолимус 5 мг; группа В: ленватиниб 24 мг; группа С: эверолимус 10 мг.

Отношение рисков основано на стратифицированной модели регрессии Кокса, включающей вариант лечения в качестве фактора, уровень гемоглобина и скорректированный уровень кальция в сыворотке крови в качестве страт.

Для корректировки связанных событий использовался метод Эфрона.

Медиана выживаемости основана на методе Каплана-Мейера, а 95 % доверительный интервал основан на формуле Гринвуда с использованием двойного логарифмического преобразования.

Рисунок 6. График Каплана-Мейера для общей выживаемости в исследовании 205 (ПКР)



Количество пациентов, подверженных риску:

— Группа А 51	48	46	44	34	26	18	9	1
— Группа В 52	50	45	42	34	22	14	7	3
— Группа С 50	46	42	38	29	20	10	3	1

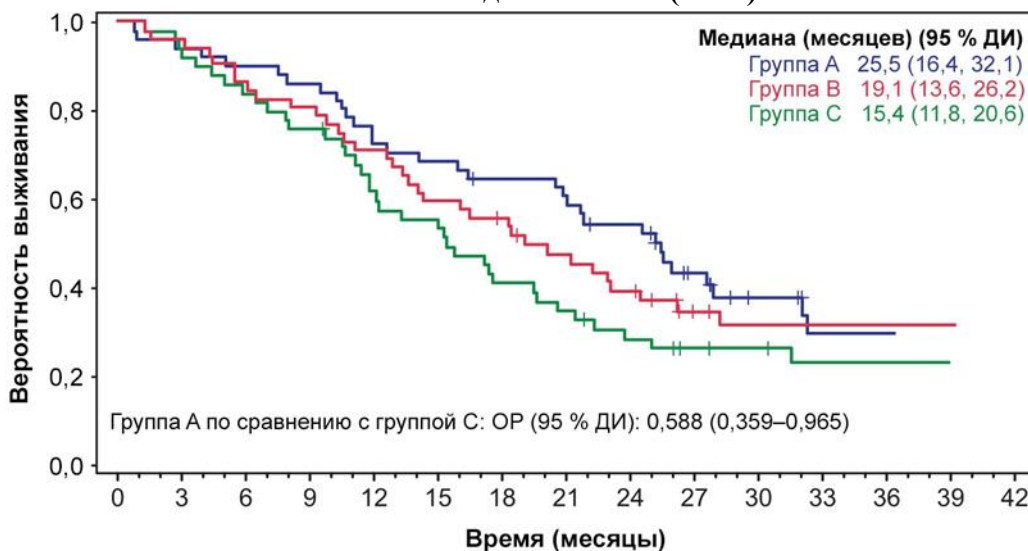
Группа А: ленватиниб 18 мг + эверолимус 5 мг; группа В: ленватиниб 24 мг; группа С: эверолимус 10 мг.

Отношение рисков основано на стратифицированной модели регрессии Кокса, включающей вариант лечения в качестве фактора, уровень гемоглобина и скорректированный уровень кальция в сыворотке крови в качестве страт.

Для корректировки связанных событий использовался метод Эфрона.

Медиана выживаемости основана на методе Каплана-Мейера, а 95 % доверительный интервал основан на формуле Гринвуда с использованием двойного логарифмического преобразования.

Рисунок 7. График Каплана-Мейера для общей выживаемости — повторный анализ в исследовании 205 (ПКР)



Количество пациентов, подверженных риску:

— Группа А	51	48	46	44	37	35	32	30	26	17	11	7	2	0	0
— Группа В	52	50	45	42	37	31	28	23	19	12	7	3	2	1	0
— Группа С	50	46	42	38	30	27	20	17	13	10	9	5	1	0	0

Группа А: ленватиниб 18 мг + эверолимус 5 мг; группа В: ленватиниб 24 мг; группа С: эверолимус 10 мг.

Отношение рисков основано на стратифицированной модели регрессии Кокса, включающей вариант лечения в качестве фактора, уровень гемоглобина и скорректированный уровень кальция в сыворотке крови в качестве страт.

Для корректировки связанных событий использовался метод Эфрона.

Медиана выживаемости основана на методе Каплана-Мейера, а 95 % доверительный интервал основан на формуле Гринвуда с использованием двойного логарифмического преобразования.

Дата завершения сбора данных: 31 июля 2015 г.

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР)

Было проведено многоцентровое открытое клиническое исследование (REFLECT, исследование 304) с участием 954 пациентов с неоперабельным ГЦР, которые были рандомизированы в группу приема ленватиниба (12 мг [исходная масса тела $\geq$ 60 кг] или 8 мг [исходная масса тела $<$ 60 кг] внутрь один раз в сутки или в группу приема сорафениба 400 мг внутрь два раза в сутки.

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. Пациенты имели сумму баллов, соответствующую классу А по шкале Чайлд-Пью, страдали печеночно-клеточным раком на стадии С или В по Барселонской системе стадирования печеночно-клеточного рака (BCLC), для лечения которого не предусмотрена очаговая терапия, и не получали предшествующей системной терапии по поводу печеночно-клеточного рака. Пациенты были стратифицированы по региону, наличию или отсутствию макроскопических признаков инвазии опухоли в воротную вену (MPVI), или распространения опухоли за пределы печени (EHS), или того и другого, а также по функциональному статусу (0 или 1) по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ФС ECOG) и массе тела (< 60 кг или ≥ 60 кг). Большинство пациентов в обеих группах лечения на исходном уровне имели ФС ECOG равный 0 (63 %), 5 баллов по шкале Чайлд-Пью (76 %) и вес ≥ 60 кг (69 %). Медианный возраст составил 62 года, 84 % участников составляли мужчины, 16 % — женщины, 69 % — представители монголоидной расы, 1 % — негроидной расы и 29 % — европеоидной расы.

Ленватиниб продемонстрировал не меньшую эффективность по сравнению с сорафенибом в дозе 400 мг два раза в сутки по показателю ОВ. Медиана ОВ составила 13,6 месяца по сравнению с 12,3 месяца для сорафениба с ОР = 0,92 [95 % ДИ (0,79–1,06)].

На основании оценки исследователя в соответствии с mRECIST, терапия ленватинибом привела к статистически ($P < 0,00001$) 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.

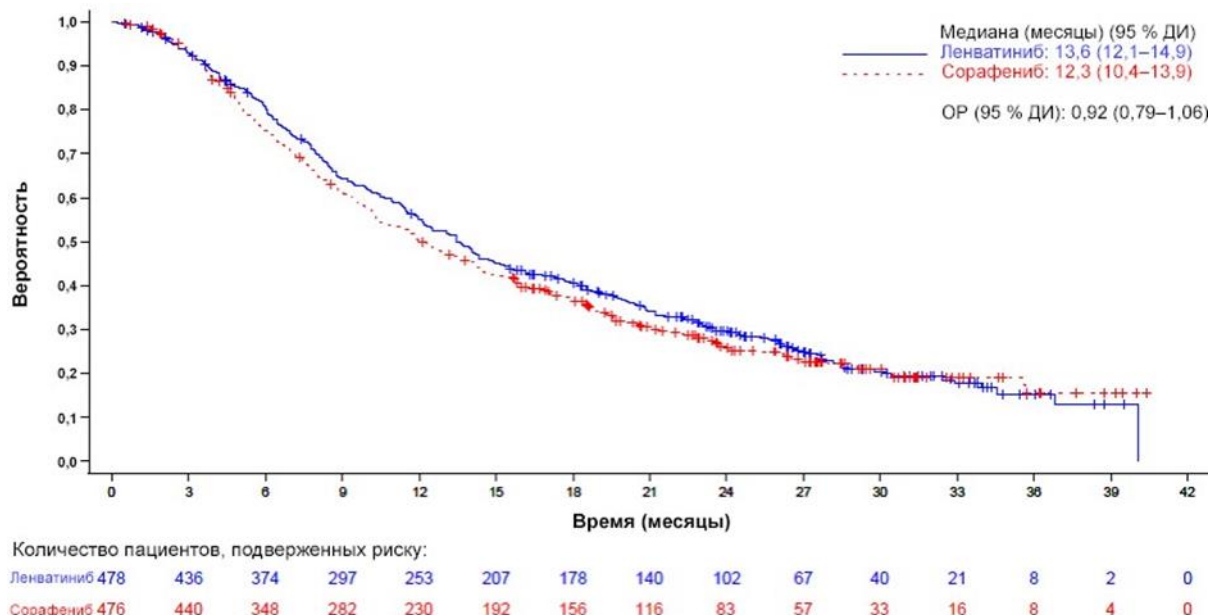
Данные результаты оценки эффективности представлены в таблице 9 и на рисунках 8, 9, 10.

Таблица 9. Результаты оценки эффективности при печеночно-клеточном раке в исследовании 304

	Ленватиниб (N=478)	Сорафениб (N=476)
Общая выживаемость		
Количество летальных исходов, n (%)	351 (73,4)	350 (73,5)
Медиана ОВ в месяцах (95 % ДИ) ^a	13,6 (12,1–14,9)	12,3 (10,4–13,9)
Отношение рисков (95 % ДИ) ^{b,c}	0,92 (0,79–1,06)	
Выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) по оценке исследователя (mRECIST)		
Количество явлений, n (%)	349 (73,0)	367 (77,1)
Прогрессирование заболевания, n (%)	308 (64,4)	343 (72,1)
Летальный исход, n (%)	41 (8,6)	24 (5,0)
Медиана ВБП в месяцах (95 % ДИ) ^a	7,4 (6,9–8,8)	3,7 (3,6–4,6)
Отношение рисков (95 % ДИ) ^{b, c}	0,66 (0,57–0,77)	
P-значение ^{c, d}	< 0,00001	
Выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) по результатам независимого обзора (mRECIST)		
Медиана ВБП в месяцах (95 % ДИ) ^a	7,3 (5,6–7,5)	3,6 (3,6–3,7)
Отношение рисков (95 % ДИ) ^{b, c}	0,64 (0,55–0,75)	
P-значение ^{c, d}	< 0,00001	
Выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) по результатам независимого обзора (RECIST 1.1)		
Медиана ВБП в месяцах (95 % ДИ) ^a	7,3 (5,6–7,5)	3,6 (3,6–3,9)
Отношение рисков (95 % ДИ) ^{b, c}	0,65 (0,56–0,77)	
P-значение ^{c, d}	< 0,00001	
Время до прогрессирования заболевания по оценке исследователя (mRECIST)		
Участники с прогрессированием заболевания, n (%) ^e	308 (64,4)	343 (72,1)
Цензурированные участники, n (%)	170 (35,6)	133 (27,9)
Медиана (95 % ДИ) ^a	8,9 (7,4–9,2)	3,7 (3,6–5,4)
Отношение рисков (95 % ДИ) ^{b, c}	0,63 (0,53–0,73)	
P-значение ^{c, d}	< 0,00001	
Время до прогрессирования заболевания по результатам независимого обзора (mRECIST)		
Медиана ВДП в месяцах (95 % ДИ) ^a	7,4 (7,2–9,1)	3,7 (3,6–3,9)
Отношение рисков (95 % ДИ) ^{b, c}	0,60 (0,51–0,71)	
P-значение ^{c, d}	< 0,00001	
Время до прогрессирования заболевания по результатам независимого обзора (RECIST 1.1)		
Медиана ВДП в месяцах (95 % ДИ) ^a	7,4 (7,3–9,1)	3,7 (3,6–5,4)
Отношение рисков (95 % ДИ) ^{b, c}	0,61 (0,51–0,72)	
P-значение ^{c, d}	< 0,00001	
Частота объективных ответов по оценке исследователя (mRECIST)		
Частота объективного ответа, n (%)	115 (24,1)	44 (9,2)
(95 % ДИ) ^f	(20,2–27,9)	(6,6–11,8)
Полные ответы, n (%)	6 (1,3)	2 (0,4)
Частичные ответы, n (%)	109 (22,8)	42 (8,8)
Отношение рисков (95 % ДИ) ^g	3,13 (2,15–4,56)	
P-значение ^{d, g}	< 0,00001	
Частота объективных ответов по результатам независимого обзора (mRECIST)		
Частота объективного ответа, n (%)	194 (40,6)	59 (12,4)
(95 % ДИ) ^f	(36,2–45,0)	(9,4–15,4)
Отношение рисков (95 % ДИ) ^g	5,01 (3,59–7,01)	

<i>P</i> -значение ^{d, g}	(последовательность 0001)	
Частота объективных ответов по результатам независимого обзора (RECIST 1.1)		
Частота объективного ответа, n (%)	90 (18,8)	31 (6,5)
(95 % ДИ) ^f	(15,3–22,3)	(4,3–8,7)
Отношение рисков (95 % ДИ) ^g	3,34 (2,17–5,14)	
<i>P</i> -значение ^{d, g}	< 0,00001	
Дата завершения сбора данных: 13 ноября 2016 г.		
Предел не меньшей эффективности для ОР ленватиниба по сравнению с сорафенибом составил 1,08. Процентные значения основаны на общем количестве пациентов в соответствующей группе лечения в популяции для полного анализа.		
ДИ — доверительный интервал; ФС ECOG — функциональный статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы; ОР — отношение рисков; ОВ — общая выживаемость.		
^a Оценка квартилей проводится по методу Каплана-Мейера, а 95 % ДИ — с помощью обобщенного метода Брукмейера и Кроули.		
^b Отношение рисков представлено для ленватиниба по сравнению с сорафенибом и основано на модели Кокса, включающей группу лечения в качестве фактора.		
^c Стратифицировано по региону (регион 1: Азиатско-Тихоокеанский; регион 2: Западный), макроскопические признаки инвазии воротной вены, или распространение за пределы печени, или и то, и другое (да, нет), ФС ECOG (0, 1) и масса тела (< 60 кг; ≥ 60 кг).		
^d <i>P</i> -значение предназначено для оценки превосходства ленватиниба по сравнению с сорафенибом.		
^e В рамках данного анализа летальные исходы не считались случаями прогрессирования.		
^f 95 % ДИ был рассчитан с использованием асимптотического нормального приближения.		
^g Отношение вероятностей и <i>P</i> -значение (для оценки превосходства) были рассчитаны с использованием метода Кокрана-Мантеля-Хензеля, стратифицированного по факторам стратификации, указанным в IxRS.		

Рисунок 8. Кривая Каплана-Мейера и анализ общей выживаемости с учетом факторов стратификации, зарегистрированных в IxRS, в исследовании 304 — популяция для полного анализа (печеночно-клеточный рак)



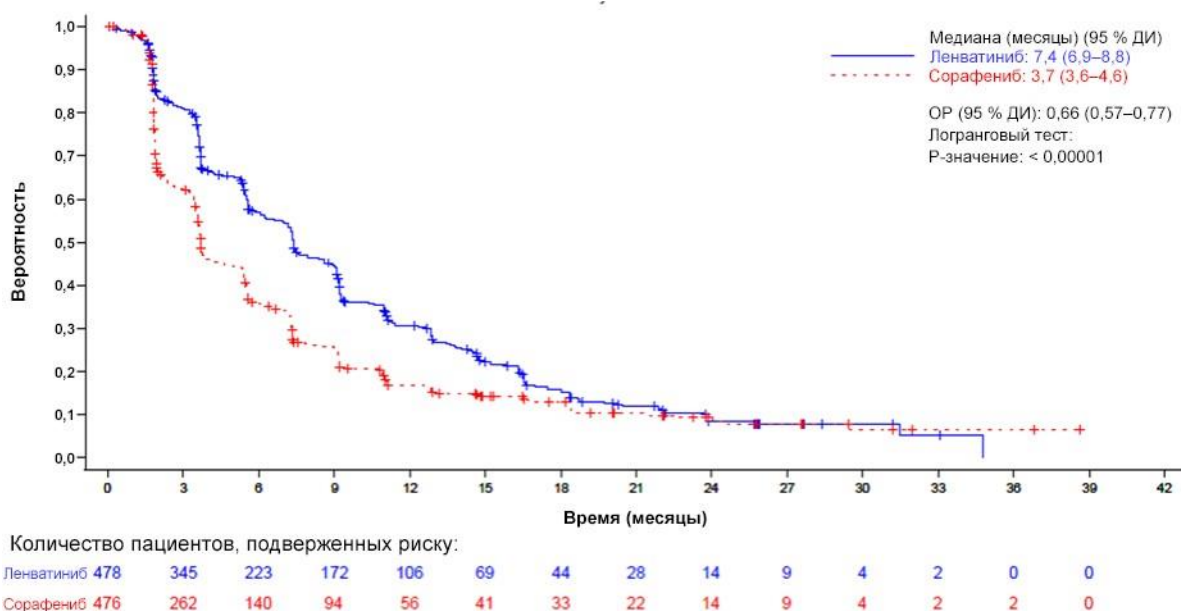
Дата завершения сбора данных — 13 ноября 2016 года.

Предел не меньшей эффективности для отношения рисков (ОР: ленватиниб по сравнению с сорафенибом = 1,08).

Оценка медианного значения проводится по методу Каплана-Мейера, а 95 % доверительного интервала — с помощью обобщенного метода Брукмейера и Кроули.

ОР оценивали с помощью модели пропорциональных рисков Кокса, включающей лечение в качестве независимой переменной и стратифицированной по факторам стратификации, указанным в IxRS. Для анализа связей использовался метод Эфрона.

Рисунок 9. Кривая Каплана-Мейера и анализ выживаемости без прогрессирования с учетом факторов стратификации, зарегистрированных в IxRS, в исследовании 304 — популяция для полного анализа (печеночно-клеточный рак)



Дата завершения сбора данных — 13 ноября 2016 года.

Оценка медианного значения проводится по методу Каплана-Мейера, а 95 % ДИ — с помощью обобщенного метода Брукмейера и Кроули.

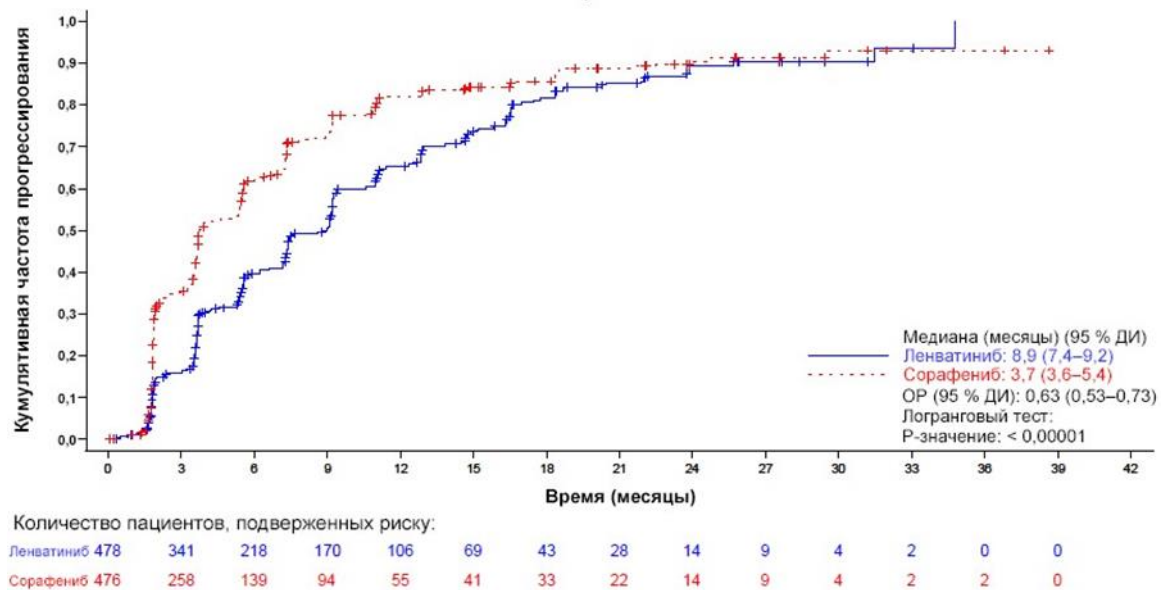
Отношение рисков было выражено как отношение ленватиниб : сорафениб и оценивалось с помощью модели пропорциональных рисков Кокса, включающей лечение в качестве независимой переменной и стратифицированной по факторам стратификации, указанным в IxRS. Для анализа связей использовался метод Эфрона.

Р-значение было предназначено для оценки превосходства (ленватиниба по сравнению с сорафенибом) и рассчитывалось с использованием логрангового критерия, стратифицированного по факторам стратификации, указанным в IxRS.

+ — цензурированные наблюдения.

ДИ — доверительный интервал; ОР — отношение рисков; IxRS — интерактивная система ответа.

Рисунок 10. Кривая Каплана-Мейера и анализ времени до прогрессирования с учетом факторов стратификации, зарегистрированных в IxRS, в исследовании 304 — популяция для полного анализа (печеночно-клеточный рак)



Дата завершения сбора данных: 13 ноября 2016 г.

Оценка медианного значения проводится с помощью метода Каплана-Мейера, а 95 % ДИ — с помощью обобщенного метода Брукмейера и Кроули.

Отношение рисков было выражено как отношение ленватиниб : сорафениб и оценивалось с помощью модели пропорциональных рисков Кокса, включающей лечение в качестве независимой переменной и стратифицированной по факторам стратификации, указанным в IxRS. Для анализа связей использовался метод Эфрона.

Р-значение предназначено для оценки превосходства ленватиниба по сравнению с сорафенибом и рассчитывалось с использованием логрангового критерия, стратифицированного по факторам стратификации, указанным в IxRS.

ДИ — доверительный интервал; ОР — отношение рисков; IxRS — интерактивная система голосового ответа/ответа через интернет.

Рак эндометрия (РЭ)

Эффективность ленватиниба в комбинации с пембролизумабом изучалась в исследовании 309, рандомизированном многоцентровом открытом контролируемом исследовании, проведенном у 827 пациентов с распространенным РЭ, которые ранее получали по крайней мере один предшествующий режим химиотерапии на основе препаратов платины в любых условиях, включая неoadъювантную и адъювантную терапию. В исследование не включались пациенты с саркомой матки (включая карциносаркому) или пациенты с активным аутоиммунным заболеванием или заболеванием, требующим иммуносупрессии. Пациенты с раком эндометрия с отсутствием признаков MSI высокой степени (MSI-H) или нарушения системы репарации ДНК (dMMR) были стратифицированы по общему состоянию по ECOG, географическому региону и наличию лучевой терапии области малого

таза в анамнезе. Пациенты были рандомизированы (1:1) в одну из следующих групп лечения:

- Ленватиниб 20 мг перорально один раз в день в комбинации с пембролизумабом в дозе 200 мг внутривенно каждые 3 недели.
- Терапия по выбору врача, которая включала или доксорубин 60 мг/м² каждые 3 недели, или паклитаксел 80 мг/м² каждую неделю, 3 недели прием/одна неделя перерыв.

Лечение ленватинибом и пембролизумабом продолжалось до прогрессирования заболевания, определенного по RECIST 1.1 по результатам независимой централизованной заслепленной оценки (BICR), неприемлемой токсичности, или при достижении длительности терапии пембролизумабом 24 месяца. Введение исследуемого препарата разрешалось после прогрессирования заболевания, определенного по RECIST 1.1, если исследователь считал, что пациент получает клиническую пользу и лечение переносимо.

Оценка состояния опухоли проводилась каждые 8 недель.

Основными показателями эффективности были общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) по оценке BICR в соответствии с RECIST 1.1, модифицированной для оценки максимум 10 таргетных очагов, до 5 таргетных очагов в одном органе. Дополнительные показатели эффективности включали частоту объективного ответа (ЧОО) и длительность ответа по оценке BICR.

Среди 697 пациентов с раком эндометрия с отсутствием признаков MSI высокой степени (MSI-H) или нарушения системы репарации ДНК (dMMR), 346 пациентов были рандомизированы в группу комбинации ленватиниб + пембролизумаб и 351 пациент был рандомизирован в группу доксорубина (n=254) или паклитаксела (n=97) по выбору врача. Исходные характеристики пациентов были следующими: медиана возраста 65 лет (диапазон от 30 до 86), 52 % были 65 лет или старше; 62 % – европеоидной, 22 % – азиатской и 3 % – негроидной расы; ОС по ECOG 0 (60 %) и 1 (40 %). Гистологические подтипы включали эндометриоидную аденокарциному (55 %), серозную аденокарциному (30 %), светлоклеточную аденокарциному (7 %), смешанный подтип (4 %) и другие (3 %). Все из этих 697 пациентов получали предшествующую системную терапию по поводу РЭ: 67 % одну, 30 % две и 3 % три или более системных терапий. Тридцать семь процентов пациентов получали только неoadъювантную или адъювантную терапию.

Показатели эффективности приведены в таблице 10 и на рисунках 11 и 12 соответственно.

Таблица 10. Результаты по эффективности по раку эндометрия в исследовании 309

	Рак эндометрия (без MSI-H или dMMR)	
Конечная точка	Ленватиниб с пембролизумабом N=346	Доксорубицин или паклитаксел N=351
ОВ		
Количество (%) пациентов с явлением	165 (48 %)	203 (58 %)
Медиана в месяцах (95 % ДИ)	17,4 (14,2, 19,9)	12,0 (10,8, 13,3)
Отношение рисков ^а (95ДИ)	0,68 (0,56, 0,84)	
р-значение ^б	0,0001	
ВБП ^в		
Количество (%) пациентов с явлением	247 (71 %)	238 (68 %)
Медиана в месяцах (95 % ДИ)	6,6 (5,6, 7,4)	3,8 (3,6, 5,0)
Отношение рисков ^а (95ДИ)	0,60 (0,50, 0,72)	
р-значение ^б	< 0,0001	
Частота объективного ответа		
ЧОО ^в (95 % ДИ)	30 % (26, 36)	15 % (12,19)
Полный ответ	5 %	3 %
Частичный ответ	25 %	13 %
р-значение ^г	< 0,0001	
Длительность ответа	N=105	N=53
Медиана в месяцах (диапазон)	9,2 (1,6+, 23,7+)	5,7 (0,0+, 24,2+)
а На основании стратифицированной регрессионной модели Кокса		
б На основании стратифицированного логрангового критерия		
в Согласно независимому радиологическому обзору		
г На основании метода Миеттинена и Нурминена, стратифицированного по функциональному статусу ECOG, географическому региону и наличию лучевой терапии области малого таза в анамнезе		

Рисунок 11. Кривая Каплана-Мейера для общей выживаемости в исследовании 309
(без MSI-H или dMMR)

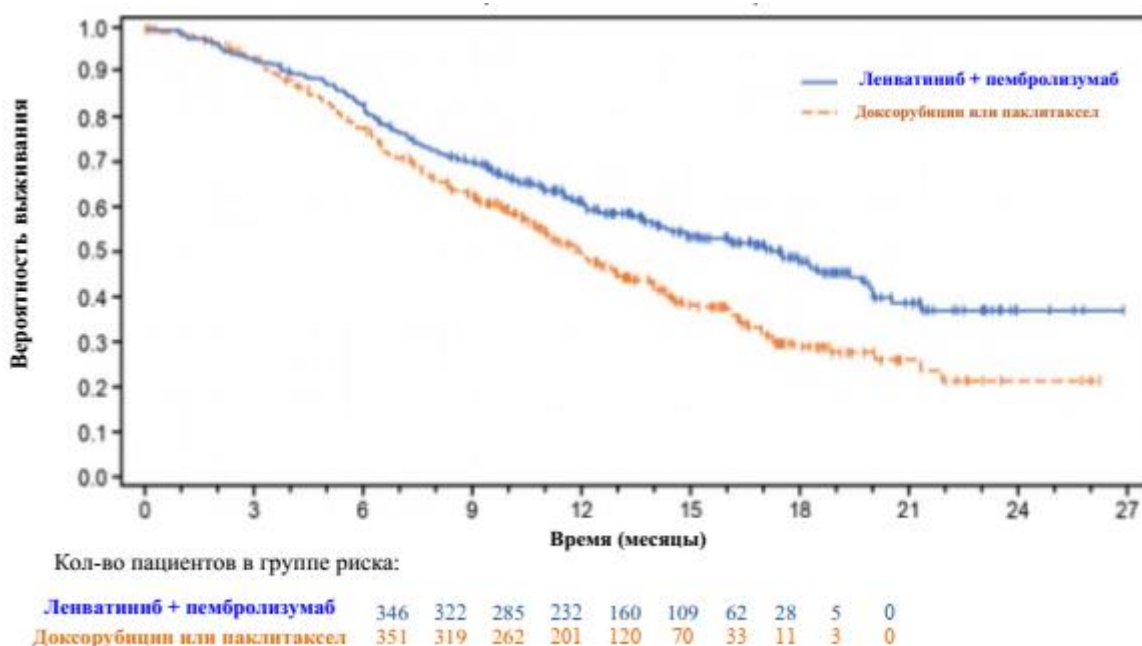
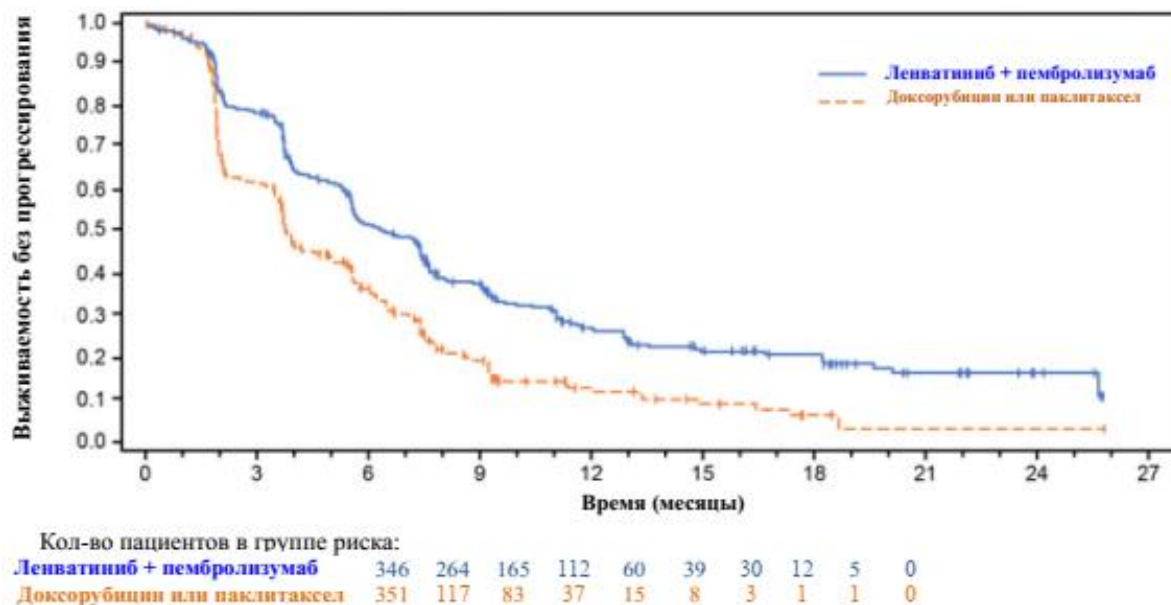


Рисунок 12. Кривая Каплана-Мейера для выживаемости без прогрессирования в исследовании 309 (без MSI-H или dMMR)



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 варьировалась от 98 до 99 % (0,3 – 30 мкг/мл мезилата). Ленватиниб 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 леноватиниба *in vitro* в крови и в плазме варьировалось от 0,589 до 0,608 (0,1 – 10 мкг/мл мезилата).

Исследования *in vitro* показали, что леноватиниб 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 леноватиниб не ингибировал активность альдегидоксидазы.

У пациентов средний кажущийся объем распределения (V_z / F) первой дозы варьировался 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 л до 121 л.

Биотрансформация

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

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

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

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

димеризацией). Данные пути метаболизма *in vivo* согласуется с результатами исследований *in vitro* с использованием биоматериалов человека.

Элиминация

После достижения $C_{\max}$, 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 М2 (~ 5 % от дозы), вторым по значимости являлся ленватиниб (~ 2,5 %).

Линейность / Нелинейность

Пропорциональность показателей дозе ленватиниба и накопление ленватиниба в организме

У пациентов с солидными опухолями, получавших однократные и многократные дозы ленватиниба один раз в сутки, показатели системной экспозиции ленватиниба ($C_{\max}$ 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.

Почечная недостаточность

Фармакокинетика ленватиниба изучалась у 6 пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью почечной недостаточности, которые получали ленватиниб в однократных дозах по 24 мг. Группа сравнения включала 8 здоровых добровольцев со сходными демографическими показателями. Исследования ленватиниба у пациентов с хроническими заболеваниями почек в терминальной стадии не проводились.

Уровень экспозиции ленватиниба на основе показателя $AUC_{(0-inf)}$ для пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью тяжести почечной недостаточности составил 101 %, 90 % и 122 %, соответственно, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

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

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика левлатиниба изучалась у 6 пациентов с легкой и средней степенью тяжести печеночной недостаточности (класс А и В по шкале Чайлд-Пью, соответственно), которые получали левлатиниб в однократных дозах по 10 мг. У 6 пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью) левлатиниб применялся в дозе 5 мг. Контрольная группа включала 8 здоровых добровольцев со сходными демографическими показателями, которые получали левлатиниб в дозе 10 мг.

Уровень экспозиции левлатиниба на основе скорректированных по дозе показателей $AUC_{(0-t)}$ и $AUC_{(0-inf)}$ у пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности уровень экспозиции левлатиниба составлял приблизительно 119 %, 107 % и 180 % (соответственно) от уровня его экспозиции у пациентов с нормальной функцией печени. Было установлено, что связывание с белками плазмы крови у пациентов с печеночной недостаточностью и здоровых добровольцев было сходным, зависимости от концентрации не наблюдалось (см. раздел 4.2).

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

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

Влияние возраста, пола, массы тела и расовой принадлежности

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

Дети

Исследования левлатиниба у детей не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Левлатиниб Фармасинтез, 4 мг, капсулы

Содержимое капсулы

Кальция карбонат

Маннитол 50 С

Целлюлоза микрокристаллическая 101

Гипролоза Klucel LF

Гипролоза низкозамещенная LH-21

Тальк

Корпус капсулы

ГПМЦ

Каррагинан

Хлорид калия

Титана диоксид (E171)

Краситель очаровательный красный FD&C 40 (E129)

Краситель тартразин (FD&C желтый 5) (E102)

Краситель бриллиантовый синий FD&C 1 (E133)

Крышечка капсулы

ГПМЦ

Каррагинан

Хлорид калия

Титана диоксид (E171)

Краситель очаровательный красный FD&C 40 (E129)

Краситель тартразин (FD&C желтый 5) (E102)

Краситель бриллиантовый синий FD&C 1 (E133)

Ленватиниб Фармасинтез, 10 мг, капсулы

Содержимое капсулы

Кальция карбонат

Маннитол 50 С

Целлюлоза микрокристаллическая 101

Гипролоза Klucel LF

Гипролоза низкозамещенная LH-21

Тальк

Корпус капсулы

ГПМЦ

Каррагинан

Хлорид калия

Титана диоксид (E171)

Крышечка капсулы

ГПМЦ

Каррагинан

Хлорид калия

Титана диоксид (E171)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 10 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной или из ПА/ПВ/ПВХ/АЛ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Промежуточная упаковка лекарственного препарата

По 1 или 3 контурных ячейковых упаковки из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной вместе с пакетиком силикагеля помещают в пакет термосвариваемый из буфлена или фольги ламинированной или из полимерных материалов.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 1 (пакет с 3-мя контурными ячейковыми упаковками) или 3 (пакет с 1-й контурной ячейковой упаковкой) пакета термосвариваемых вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги. На пачку могут быть наклеены один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов. Пачки помещают в групповую тару.

По 3 контурные ячейковые упаковки из ПА/ПВ/ПВХ/АЛ и фольги алюминиевой печатной лакированной вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги. На пачку могут быть наклеены один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов. Пачки помещают в групповую тару.

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 пациентом, не следует открывать капсулы, чтобы избежать повторяющегося воздействия на них содержимого капсул.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д.74, пом. 1-Н

Тел.: +7 (812) 240-45-15

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197350, г. Санкт-Петербург, ул. Лётчика Акаева, д. 8, к. 3, стр. 1

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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