Инструкция по применению
Ленвима капсулы 4мг N30

Характеристики

Форма выпуска: Капсулы
Страна: Россия
Производитель: Эйсай Мануфэкчуринг
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Ленватиниб
Количество в упаковке: 30
Дозировка действующего вещества: 4 мг
Срок годности: 36

Действующее вещество

Ленватиниб

Состав

1 капсула содержит: Активного вещества: ленватиниба мезилат 4.9 мг, что соответствует содержанию ленватиниба 4 мг.Вспомогательные вещества: кальция карбонат - 33 мг, маннитол - 16.1 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 15 мг, гипролоза - 3 мг, гипролоза низкозамещенная - 25 мг, тальк - 3 мг; оболочка из гипромеллозы (гипромеллоза - 98.2%, титана диоксид - 1.2%, краситель железа оксид желтый (E172) - 0.1%, краситель железа оксид красный (E172) - 0.5%) - 37 мг; чернила (шеллак, краситель железа оксид черный (E172), калия гидроксид, пропиленгликоль).

Форма выпуска

Капсулы

Фармакокинетика

ВсасываниеЛенватиниб быстро всасывается после перорального приема: максимальная концентрация (Cmax) в плазме крови достигается примерно через 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.РаспределениеВ условиях in vitro ленватиниб

продемонстрировал высокую степень связывания с белками плазмы крови человека, которая варьировалась от 98 до 99 %. Препарат связывался преимущественно с альбумином и в незначительной степени – с альфа-1-кислым гликопротеином и гамма-глобулином. Соотношение концентрации ленватиниба in vitro в цельной крови и в плазме варьировалось от 0.589 до 0.608 (0.1-10 мкг/мл мезилата).Ленватиниб является субстратом P-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и не является субстратом белков-переносчиков органических анионов и катионов (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2) и белка-переносчика солей желчных кислот (BSEP).МетаболизмВ исследованиях in vitro было показано, что изофермент CYP3A4 является преобладающей (>80%) изоформой цитохрома P450, участвующей в метаболизме ленватиниба. Однако в экспериментах in vivo индукторы и ингибиторы изофермента CYP3A4 оказывали минимальное воздействие на экспозицию ленватиниба (см. раздел «Лекарственное взаимодействие»).В микросомах клеток печени человека была обнаружена деметилированная форма ленватиниба (M2), которая представляет собой основной метаболит препарата. Метаболиты M2' и M3' (обнаруженные в каловых массах человека) образуются из M2 и ленватиниба соответственно при участии альдегидоксидазы.По данным радиохроматографического исследования образцов плазмы крови, собранных за период до 24 часов после приема ленватиниба, неизмененный ленватиниб генерировал 97% радиоактивности, тогда как метаболит M2 – лишь 2.5%. Анализ площади по кривой концентрация-время AUC(0-inf) показал, что радиоактивность ленватиниба составляла 60% и 64% от общей радиоактивности плазмы и цельной крови соответственно.Исследования баланса массы и экскреции ленватиниба показали, что препарат подвергается активному метаболизму в организме человека. Основные идентифицированные пути метаболизма препарата у человека включают: окисление, опосредуемое альдегидоксидазой; деметилирование при участии изофермента CYP3A4, конъюгацию с глутатионом при элиминации O-ариловой (хлорбензиловой) группы и комбинации этих механизмов с дальнейшей биотрансформацией, в числе которых глюкуронизация, гидролиз глутатионовой группы, разрушение цистеинового остатка, а также внутримолекулярная перегруппировка цистеинил-глицинового и цистеинового конъюгатов с последующей димеризацией. Идентификация перечисленных метаболических механизмов в условиях in vivo согласуются с результатами исследований in vitro с использованием биоматериалов, полученных у человека.ВыведениеПосле достижения Cmax, концентрация ленватиниба в плазме крови снижается биэкспоненциально. T1/2 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 M2 (около 5 % от

дозы), за которым следовал неизмененный ленватиниб (около 2.5 %).Линейность /НелинейностьПропорциональность показателей системной экспозиции дозе препарата и накопление препарата в организме: у пациентов с солидными опухолями, получавших однократные и многократные дозы ленватиниба 1 раз в сутки, показатели системной экспозиции препарата (Cmax и AUC) возрастали прямо пропорционально повышению его дозы от 3.2 до 32 мг 1 раз в сутки.В равновесном состоянии ленватиниб продемонстрировал минимальную способность к накоплению в организме. На фоне введения препарата в указанном диапазоне доз медиана индекса накопления (Rac) варьировала от 0.96 (20 мг) до 1.54 (6.4 мг).Фармакокинетика у отдельных групп пациентовПациенты с печеночной недостаточностью. Фармакокинетика ленватиниба изучалась у 6 пациентов с легкой и средней степени тяжести печеночной недостаточностью (класс А и В по шкале Чайлд-Пью, соответственно), которые получали препарат в однократных дозах по 10 мг. У 6 пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью) препарат применялся в дозе 5 мг. Контрольная группа включала 8 здоровых добровольцев со сходными демографическими показателями, которые получали ленватиниб в дозе 10 мг. Медиана периода полувыведения препарата имела сопоставимые значения у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности, варьируясь от 26 до 31 часа, и была аналогичной у здоровых добровольцев. Часть дозы ленватиниба, выведенной почками, была низкой во всех когортах пациентов (менее 2.16%).Уровень системной экспозиции ленватиниба, который оценивался при использовании скорректированных по дозе показателей AUC0-t и AUC0-inf для несвязанной фракции препарата, у пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности составлял приблизительно 65%, 122% и 273% (соответственно) от уровня системной экспозиции препарата у пациентов с нормальной функцией печени.При использовании аналогичных величин AUC0-t и AUC0-inf было показано, что у пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности уровень системной экспозиции ленватиниба составлял приблизительно 119%, 107% и 180% (соответственно) от уровня системной экспозиции препарата у пациентов с нормальной функцией печени (см. раздел «Режим дозирования», содержащий рекомендации по дозированию препарата для пациентов с печеночной недостаточностью).Пациенты с почечной недостаточностью. Фармакокинетика ленватиниба изучалась у 6 пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью почечной недостаточности, которые получали препарат в однократных дозах по 24 мг. Группа сравнения включала 8 здоровых добровольцев со сходными демографическими показателями. Исследования ленватиниба у пациентов с хроническими заболеваниями почек в терминальной стадии не проводились. Доля несвязанной фракции ленватиниба была сходной у лиц нормальной функцией почек (средняя

величина ± стандартное отклонение: 8%±3%) и у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (9%±2%).Значения показателя AUC0-inf для несвязанной фракции препарата, у пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью почечной недостаточности составляли 54%, 129% и 184% (соответственно) от такового у пациентов с нормальной функцией почек. Кроме того, в расчеты прогнозируемого уровня системной экспозиции было включено линейное уравнение для учета зависимости между клиренсом креатинина и показателем AUC0-inf. Расчеты показали, что у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью следует прогнозировать повышение уровня системной экспозиции ленватиниба в 2.4 раза (см. раздел «Режим дозирования», содержащий рекомендации по дозированию препарата для пациентов с почечной недостаточностью).Влияние возраста, пола, массы тела и расовой принадлежности. Результаты популяционного фармакокинетического анализа показали, что у пациентов, получавших ленватиниб в дозах до 24 мг 1 раз в сутки, возраст, пол, масса тела и расовая принадлежность не оказывают влияния на клиренс препарата.Дети. Исследования ленватиниба у детей не проводились.Геномный анализ фармакокинетических показателей ленватиниба. В связи с активным метаболизмом ленватиниба в организме человека была исследована степень зависимости клиренса препарата от различных фенотипов активности ферментов и молекулярных переносчиков, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, при использовании метода генотипирования по микрочиповой технологии (платформа DMET Plus компании Affymetrix). Было показано, что ни один из фенотипов активности ферментов CYP3A5, CYP1A2, CYP2A6 и CYP2C19 не оказывал значимого влияния на клиренс ленватиниба.

Показания

Препарат Ленвима показан для терапии пациентов с прогрессирующим дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к радиоактивному йоду.

Способ применения и дозы

Внутрь, один раз в сутки примерно в одно и то же время, не зависимо от приема пищи. Капсулу следует проглатывать целиком, запивая водой.Лечение препаратом Ленвима должно проводиться под контролем врача с опытом проведения противоопухолевой терапии.Рекомендованная суточная доза препарата Ленвима составляет 24 мг один раз в сутки. Суточная доза может быть пересмотрена в зависимости от проявлений токсичности препарата (см. подраздел «Коррекция дозы»). В случае пропуска очередной дозы препарата более чем на 12 часов эта доза должна быть пропущена. Следующая доза препарата должна быть принята в обычное время.

Лечение препаратом должно продолжаться пока присутствует клиническая польза. Коррекция дозыДля устранения некоторых нежелательных реакций может потребоваться временная приостановка лечения, коррекция дозы препарата или его полная отмена. Легкие или умеренно тяжелые нежелательные реакции (1-й или 2-й степени тяжести) в большинстве случаев не требуют прерывания лечения, за исключением тех случаев, когда они плохо переносятся пациентами, несмотря на проведение оптимально выбранного лечения.При тяжелых (3-й степени тяжести) или плохо переносимых пациентом нежелательных реакциях необходимо приостановить лечение препаратом Ленвима до исчезновения или уменьшения выраженности нежелательной реакции, после чего может быть возобновлен прием препарата в уменьшенной дозе (предлагаемые инструкции по коррекции дозы приведены в Таблице 1).Тактика при нежелательных реакциях, угрожающих жизни (4-й степени тяжести), может включать те же мероприятия, что и при тяжелых реакциях. Возобновление лечения препаратом возможно лишь после исчезновения или уменьшения выраженности нежелательной реакции, в противном случае рекомендуется полная отмена препарата.При установлении степени тяжести нежелательной реакции следует руководствоваться актуальной версией Общих терминологических критериев для нежелательных явлений Национального института рака (National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)).Оптимально выбранное лечение тошноты, рвоты и диареи должно быть начато до приостановки лечения или снижения дозы препарата Ленвима. Токсические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта должны подвергаться активному лечению, что позволяет уменьшить риск нарушения функции почек или развития почечной недостаточности (см. раздел «Особые указания»).Применение у отдельных групп пациентовВ некоторых субпопуляциях пациентов может иметь место сниженная переносимость ленватиниба (см. раздел «Побочное действие»). После начала лечения ленватинибом рекомендованная доза может быть изменена в зависимости от индивидуальной переносимости препарата.Пациенты с артериальной гипертензиейДостаточный контроль над артериальным давлением АД должен быть достигнут до начала лечения ленватинибом. Во время лечения следует проводить регулярный мониторинг показателей АД (см. раздел «Особые указания»).Пациенты с печеночной недостаточностьюУ пациентов с легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью) или умеренной (класс В по шкале Чайлд-Пью) степенью печеночной недостаточности коррекция дозы препарата по состоянию функции печени не требуется. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью) рекомендованная доза ленватиниба составляет 14 мг один раз в сутки. Может потребоваться дополнительная коррекция дозы препарата.Пациенты с почечной недостаточностьюУ пациентов с легкой или умеренной степенью почечной недостаточности коррекция дозы препарата по состоянию функции почек не

требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью рекомендованная доза ленватиниба составляет 14 мг один раз в сутки. Может потребоваться дополнительная коррекция дозы препарата. Ленватиниб не исследовался у пациентов с хроническими заболеваниями почек в терминальной стадии, в связи с чем, применение препарата у данной категории пациентов не рекомендуется.Применение препарата у лиц пожилого возрастаКоррекция дозы препарата по возрасту не требуется.Применение у детейПрименение ленватиниба противопоказано у детей младше 2 лет в связи с наличием угрозы для роста и развития внутренних органов. Безопасность и эффективность ленватиниба у детей в возрасте от 2 до 18 лет не установлены. Соответствующие данные отсутствуют.

Противопоказания

— гиперчувствительность к действующему веществу или другим компонентам препарата;— беременность и период грудного вскармливания;— детский возраст до 18 лет (данные по эффективности и безопасности для данной категории пациентов отсутствуют);— хронические заболевания почек в терминальной стадии (данные по эффективности и безопасности для данной категории пациентов отсутствуют).С осторожностьюПациенты с артериальной гипертензией (см. раздел «Особые указания»).Пациенты с печеночной недостаточностью (см. раздел «Особые указания»). Пациенты с почечной недостаточностью (см. раздел «Особые указания»). Перенесенные хирургические операции или лучевая терапия (см. раздел «Особые указания»).Пациенты старше 75 лет (см. подраздел «Особые группы пациентов» раздела «Побочное действие»).Пациенты с врожденным синдромом удлиненного интервала QT, застойной сердечной недостаточностью или брадиаритмией, а также пациенты, одновременно получающие лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT (необходим мониторинг электрокардиографических показателей).

Применение при беременности и кормлении грудью

БеременностьИнформации о применении ленватиниба у беременных женщин недостаточно. При введении крысам и кроликам ленватиниб оказывал эмбриотоксический и тератогенный эффект.Женщинам следует предохраняться от наступления беременности, используя эффективные методы контрацепции во время применения ленватиниба и на протяжении, по меньшей мере, одного месяца после завершения лечения.Период грудного вскармливанияНеизвестно, выделяется ли ленватиниб с грудным молоком человека. Ленватиниб и его метаболиты экскретируются с грудным молоком крыс. Из-за потенциальных неблагоприятных эффектов для младенца, грудное вскармливание следует прекратить во время приема матерью ленватиниба.ФертильностьВлияние ленватиниба на фертильность человека не изучено. Ведение препарата крысам, собакам и обезьянам сопровождалось токсическим воздействием на яички и яичники.

Побочные действия

Профиль безопасности ленватиниба основан на объединенном анализе данных о безопасности препарата у 1108 пациентов, получавших ленватиниб в рамках клинических исследований, включая 452 пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к радиоактивному йоду, и 656 пациентов с другими онкологическими заболеваниямиНаиболее часто встречавшиеся нежелательные реакции у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к радиоактивному йоду, (≥ 30 % случаев) включали артериальную гипертензию, диарею, снижение аппетита, снижение массы тела, утомляемость, тошноту, протеинурию, стоматит, рвоту, дисфонию, головную боль и синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (ЛПЭ). Большинство нежелательных реакций 3-й или 4-й степени тяжести развивались в течение первых 6 месяцев лечения, за исключением диареи, которая возникала на протяжении всего периода лечения, а также потери массы тела, которая нарастала с течением времени.Среди 452 пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к радиоактивному йоду, нежелательные явления 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 препарата, являлись артериальная гипертензия, протеинурия, диарея, утомляемость, ЛПЭ, уменьшение массы тела и снижение аппетита. Наиболее частые нежелательные реакции, которые приводили к отмене препарата, включали протеинурию, астению, артериальную гипертензию, инсульт, диарею и тромбоэмболию легочной артерии.Артериальная гипертензияВ ходе основного клинического исследования артериальная гипертензия (включая гипертонический

криз, повышение диастолического АД и повышение АД) была зарегистрирована у 72.8% пациентов, получавших ленватиниб, и у 16.0% пациентов из группы плацебо. Медиана продолжительности времени до возникновения артериальной гипертензии у пациентов из группы ленватиниба составляла 16 дней. Артериальная гипертензия 3-й и более высоких степеней тяжести (включая один клинический случай 4-й степени тяжести) имела место у 44.4% пациентов, получавших ленватиниб, и у 3.8% пациентов, получавших плацебо. В большинстве случаев имело место уменьшение выраженности или исчезновение нежелательного явления после временной приостановки лечения ленватинибом (13.0% пациентов) или снижения дозы препарата (13.4% пациентов). У 1.1 % пациентов артериальная гипертензия являлась причиной полной отмены ленватиниба.ПротеинурияВ ходе основного клинического исследования протеинурия была зарегистрирована у 33.7% пациентов, получавших ленватиниб, и у 3.1% пациентов из группы плацебо. Медиана продолжительности времени до возникновения протеинурии составляла 6.7 недель.Протеинурия 3-й степени тяжести имела место у 10,7% пациентов, получавших ленватиниб, и ни у одного из пациентов, получавших плацебо. В большинстве случаев имело место уменьшение выраженности или исчезновение нежелательного явления после временной приостановки лечения ленватинибом (16,9% пациентов) или снижения дозы препарата (10.7% пациентов). Протеинурия являлась причиной полной отмены ленватиниба у 0.8% пациентов. Гепатотоксическое действиеВ ходе основного клинического исследования наиболее частые нежелательные реакции со стороны печени включали гипоальбуминемию (9.6% пациентов из группы ленватиниба и 1.5% пациентов из группы плацебо), повышение активности ферментов печени - АЛТ (7.7% пациентов из группы ленватиниба и 0% пациентов из группы плацебо) и АСТ (6.9% пациентов из группы ленватиниба и 1.5% пациентов из группы плацебо), а также повышение концентрации билирубина в крови (1.9% пациентов из группы ленватиниба и 0% пациентов из группы плацебо). Медиана продолжительности времени до возникновения нарушений со стороны печени у пациентов из группы ленватиниба составляла 12.1 дня. Нежелательные явления со стороны печени 3-й и более высоких степеней тяжести (включая один случай печеночной недостаточности 5-й степени тяжести) имела место у 5.4% пациентов, получавших ленватиниб, и у 0.8% пациентов, получавших плацебо. Нежелательные явления со стороны печени приводили к временной приостановке лечения у 4.6% пациентов, к снижению дозы ленватиниба - у 2.7% пациентов и к полной отмене препарата - у 0.4% пациентов.В результате анализа всей объединенной совокупности данных по безопасности ленватиниба в рамках клинических исследований (при участии 452 пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к радиоактивному йоду, и 656 пациентов с другими видами злокачественных опухолей) было выявлено 3 (0.3%) случая печеночной недостаточности с летальным исходом. Один из них имел место у

пациента с отсутствием метастазов в печени. У одного пациента без метастазов в печени также был диагностирован острый гепатит.КровотеченияВ ходе клинического исследования кровотечения были зарегистрированы у 34.9% пациентов, получавших ленватиниб, и у 18,3 % пациентов из группы плацебо. Виды кровотечений, частота которых в группе ленватиниба была на ≥0.75% выше, чем в группе плацебо, включали: носовые кровотечения (11.9%), гематурию (6.5%), ушибы (4.6%), кровотечения из десен (2.3%), гематохезию (2.3%), кровотечения из прямой кишки (1.5%), гематомы (1.1%), геморроидальные кровотечения (1.1%), кровотечения из гортани (1.1%), петехии (1.1%) и кровоизлияние в опухоль головного мозга (0.8%). Медиана продолжительности времени до первого эпизода кровотечения у пациентов из группы ленватиниба составляла 10.1 недели. При сравнении группы ленватиниба и группы плацебо не было выявлено отличий по частоте возникновения серьезных нежелательных явлений (3.4% и 3.8%), нежелательных явлений, потребовавших досрочного прекращения лечения (1.1% и 1.5%), а также нежелательных явлений, приведших к приостановке приема ленватиниба (3.4% и 3.8%) или к снижению его дозы (0.4% и %).В результате анализа всей объединенной совокупности данных по безопасности ленватиниба в рамках клинических исследований (при участии 452 пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к радиоактивному йоду, и 656 пациентов с другими видами злокачественных опухолей) было выявлено 3 (0.3%) пациентов с кровотечениями 4-й степени тяжести и 5 (0.5%) пациентов с кровотечениями 5-й степени тяжести, включая 3 пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к радиоактивному йоду (артериальное кровотечение, геморрагический инсульт и кровоизлияние в опухоль головного мозга) и 2 пациентов с другими онкологическими заболеваниями (кровохарканье и кровотечение из тканей опухоли).ГипокальциемияВ ходе клинического исследования гипокальциемия была зарегистрирована у 12.6% пациентов, получавших ленватиниб, и ни у одного из пациентов, получавших плацебо. Медиана продолжительности времени до первого обнаружения гипокальциемии у пациентов из группы ленватиниба составляла 11.1 недели. Гипокальциемия 3-й и 4-й степени тяжести имела место у 5.0% пациентов, получавших ленватиниб, и ни одного из пациентов, получавших плацебо. В большинстве случаев гипокальциемия устранялась в результате поддерживающего лечения, не приводя к необходимости в приостановке лечения или снижения дозы ленватиниба (что имело место у 1.5% и у 1.1% пациентов, соответственно). У одного пациента с гипокальциемией 4-й степени тяжести прием ленватиниба был отменен.Особые группы пациентовВлияние возрастаПациенты в возрасте более 75 лет имели более высокую вероятность развития артериальной гипертензии 3-й или 4-й степени тяжести, протеинурии, снижения аппетита и дегидратации.Влияние полаУ пациентов женского пола наблюдалось повышение частоты возникновения артериальной гипертензии (включая

случаи 3-й и 4-й степени тяжести), протеинурии и ЛПЭ, а у пациентов мужского пола отмечалось повышение частоты снижения фракции выброса, а также случаев гастроинтестинальной перфорации и образования фистул.Влияние расовой принадлежностиВ сравнении с пациентами европеоидной расы, пациенты азиатского происхождения имели более высокую частоту возникновения периферических отеков, утомляемости, ЛПЭ, протеинурии, тромбоцитопении, а также повышения уровня ТТГ. У пациентов японской этнической группы отмечалось повышение частоты артериальной гипертензии 3-й или 4-й степени тяжести, снижения аппетита, утомляемости и тромбоцитопении в сравнении с другими популяциями.Пациенты с наличием артериальной гипертензии в анамнезеУ пациентов с наличием артериальной гипертензии была обнаружена более высокая частота эпизодов артериальной гипертензии 3-й или 4-й степени тяжести, протеинурии, диареи и дегидратации, а также имела место тенденция к более серьезному течению дегидратации, артериальной гипотензии, тромбоэмболии легочной артерии и симптомов со стороны ЖКТ (болей в животе, диареи и рвоты).Пациенты с нарушением функции печениПациенты с нарушением функции печени имели более высокую частоту артериальной гипертензии (включая случаи 3-й и 4-й степени тяжести) и ЛПЭ, а также более высокую частоту астенического синдрома, утомляемости и гипокальциемии, в сравнении с пациентами нормальной функцией печени.Пациенты с нарушением функции почекУ пациентов с нарушением функции почек чаще обнаруживались такие нежелательные явления, как артериальная гипертензия 3-й или 4-й степени тяжести, протеинурия, утомляемость, стоматит, периферические отеки, тромбоцитопения, дегидратация, удлинение интервала QT, гипотиреоз, гипонатриемия и повышение уровня ТТГ (в сравнении с пациентами без нарушения функции почек). Кроме того, у этих пациентов чаще встречались нежелательные явления со стороны почек, а также отмечалась тенденция к повышению частоты нарушений со стороны печени.Извещение о нежелательных реакцияхКрайне важно извещать о нежелательных реакциях, возникших во время пострегистрационного применения лекарственного препарата. Это позволит контролировать соотношение пользы и риска при его применении. Просьба медицинским работникам извещать о возникновении любых нежелательных реакций по адресу, указанному в данной инструкции.

Передозировка

Описаны случаи передозировки ленватинибом, включая его однократное применение в дозе 144 мг, что в 6 раз превышает рекомендованную суточную дозу препарата. Эти случаи сопровождались возникновением нежелательных реакций, согласующихся с изученным профилем безопасности ленватиниба, или протекали при отсутствии сообщений о нежелательных реакциях.Лечение: специфический антидот при передозировке ленватинибом отсутствует. В случае подозреваемой передозировки необходимо прекратить прием препарата и, при необходимости, начать соответствующую поддерживающую терапию.

Взаимодействие с другими препаратами

Влияние других лекарственных средств на ленватинибСубстраты изоферментов CYP3A, P-гликопротеина и BCRPПри одновременном применении ленватиниба с препаратами, которые угнетают или индуцируют изоферменты CYP3A и P-гликопротеин, а также подавляют белок резистентности рака молочной железы (BCRP), коррекция дозы ленватиниба не требуется.Препараты, изменяющие pH в полости желудкаПо данным популяционного анализа фармакокинетики ленватиниба у пациентов, получавших препарат в дозах до 24 мг один раз в сутки, препараты, повышающие pH желудочного сока (блокаторы H2-гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы, антациды) не оказывали существенного влияния на системную экспозицию ленватиниба.Другие химиотерапевтические препаратыОдновременное применение ленватиниба, карбоплатина и паклитаксела не сопровождалось значительными изменениями фармакокинетики какого-либо из трех препаратов.Влияние ленватиниба на другие лекарственные препаратыСубстраты ферментов системы цитохрома P450 или УДФ-глюкуронилтрансферазыЛенватиниб не считается ни мощным ингибитором, ни индуктором ферментов системы цитохрома P450 или уридин-5-дифосфат глюкуронилтрансферазы (УДФ-глюкуронилтрансферазы).Субстраты P-гликопротеина и BCRPИнгибирующее влияние ленватиниба на процессы молекулярного транспорта, опосредуемые P-гликопротеином и BCRP, являлось минимальным или отсутствовало. Аналогично, экспрессии мРНК гена, кодирующего синтез P-гликопротеина, не наблюдалось. Субстраты OAT, OCT, OATP, BSEP и альдегидоксидазыЛенватиниб продемонстрировал ингибирующий эффект в отношении переносчиков органических анионов (OAT) OAT1 и OAT3, переносчиков органических катионов (OCT) OCT1 и OCT2, органического полипептида, транспортирующего анионы (OATP) OATP1B1, а также белка-переносчика солей желчных кислот (BSEP); угнетение OATP1B3 являлось минимальным или отсутствовало. Ленватиниб не подавлял активность альдегидоксидазы в цитозоли клеток печени.

Особые указания

Артериальная гипертензияУ пациентов, получавших ленватиниб, регистрировалась артериальная гипертензия, которая, как правило, развивалась на ранних этапах лечения. Достаточный контроль показателей артериального давления должен быть достигнут до начала лечения ленватинибом. Раннее выявление и эффективное лечение артериальной гипертензии имеет большое значение для минимизации необходимости временной приостановки лечения ленватинибом или снижения дозы препарата. 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.ПротеинурияУ пациентов, получавших ленватиниб, регистрировалась протеинурия, которая, как правило, развивалась на ранних этапах лечения. У пациентов, получающих ленватиниб, необходимо проводить регулярное исследование мочи на наличие белка. При обнаружении в моче значительных количеств белка экспресс-методом (≥ 2+) может потребоваться приостановка лечения ленватинибом, коррекция его дозы или полная отмена препарата (см. раздел «Режим дозирования»).Нарушение функции почек или почечная недостаточностьУ пациентов, получавших ленватиниб, регистрировалось нарушение функции почек, в т.ч. случаи почечной недостаточности (см. раздел «Побочное действие»). Основным идентифицированным фактором риска нарушения функции почек являлась дегидратация и/или гиповолемия вследствие токсического воздействия на желудочно-кишечный тракт. Токсические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта должны подвергаться активному лечению, что позволяет уменьшить риск нарушения функции почек или развития почечной недостаточности. Может потребоваться временная приостановка лечения ленватинибом, коррекция дозы препарата или его полная отмена (см. раздел «Режим дозирования»).Сердечная недостаточностьУ пациентов, получавших ленватиниб, регистрировалась сердечная недостаточность (с частотой менее 1 %), а также снижение фракции выброса левого желудочка (см. раздел «Побочное действие»). Пациенты должны проходить обследование для выявления симптомов и клинических признаков декомпенсации функции сердца, наличие которых может потребовать временной приостановки лечения, коррекции дозы препарата или его полной отмены (см. раздел «Режим дозирования»).Синдром обратимой задней энцефалопатии /Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатииУ пациентов, получавших ленватиниб, диагностировали синдром обратимой задней энцефалопатии (с частотой менее 1 %). Данный синдром представляет собой неврологическое заболевание, клиническая картина которого может включать головную боль, судороги, летаргию, спутанность сознания, расстройство мыслительных способностей, бледность, нарушение зрения и другие неврологические симптомы. Может иметь место

артериальная гипертензия от умеренной до тяжелой степени. Для подтверждения диагноза необходимо проведение магнитно-резонансной томографии. Должны быть приняты соответствующие меры для контроля показателей АД (см. подраздел «Артериальная гипертензия»).У пациентов с симптомами и клиническими признаками синдрома обратимой задней энцефалопатии может потребоваться временное прекращение лечения ленватинибом, коррекция дозы препарата или его полная отмена (см. раздел «Режим дозирования»).Гепатотоксическое действиеНаиболее частые нежелательные реакции, связанные с гепатотоксическим действием препарата, включали повышение активности АЛТ, АСТ и концентрации билирубина в крови. У пациентов, получавших ленватиниб, диагностировали печеночную недостаточность и острый гепатит (с частотой менее 1%). В большинстве случаев печеночная недостаточность развивалась у пациентов с прогрессирующим метастатическим поражением печени. Исследование показателей функции печени должно проводиться до начала приема ленватиниба, в течение первых двух месяцев лечения – каждые 2 недели, затем - ежемесячно на протяжении всего периода лечения. В случае возникновения признаков гепатотоксического действия может потребоваться временное прекращение лечения ленватинибом, коррекция дозы препарата или его полная отмена (см. раздел «Режим дозирования»).КровотеченияУ пациентов, получавших ленватиниб, регистрировались случаи кровотечений. У некоторых пациентов с наличием метастазов в головном мозге регистрировались летальные внутричерепные кровоизлияния. В случае возникновения кровотечения может потребоваться временное прекращение лечения ленватинибом, коррекция дозы препарата или его полная отмена (см. раздел «Режим дозирования»).
Тромбоэмболии артерийУ пациентов, получавших ленватиниб, диагностировали заболевания из группы тромбоэмболий артерий (ТЭА), в том числе цереброваскулярные расстройства, транзиторную ишемическую атаку и инфаркт миокарда. Ленватиниб не исследовался у пациентов с ТЭА, перенесенными на протяжении предшествующих 6 месяцев.Гастроинтестинальная перфорация и образование фистулУ пациентов, получавших ленватиниб, регистрировались случаи гастроинтестинальной перфорации или образования фистул. В большинстве случаев они имели место у пациентов с наличием факторов риска, к которым относились перенесенные хирургические операции или лучевая терапия. Может потребоваться временное прекращение лечения ленватинибом, коррекция дозы препарата или его полная отмена (см. раздел «Режим дозирования»).Удлинение интервала QTВлияние ленватиниба, применяемого в дозе 32 мг, на продолжительность интервала QT/QTc изучалось в рамках углубленного исследования данного эффекта у здоровых добровольцев. В ходе данного исследования ленватиниб не увеличивал продолжительность интервала QT. Удлинение интервала QT/QTc у пациентов, получавших ленватиниб, встречалось чаще, чем у пациентов, получавших плацебо.

Мониторинг электрокардиографических показателей должен проводиться у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT, застойной сердечной недостаточностью или брадиаритмией, а также у пациентов, получающих лекарственные препараты с известной способностью удлинять интервал QT (включая антиаритмические препараты классов I A и III). У всех пациентов следует осуществлять контроль и коррекцию баланса электролитов.Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмамиИсследования влияния ленватиниба на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Ленватиниб может вызывать такие нежелательные явления, как утомляемость и головокружение. Пациенты, у которых имеют место это симптомы, должны соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и работе с движущимися механизмами.

Условия хранения

Беречь от детей