



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2019134940, 15.05.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
16.05.2017 US 62/506,900

(43) Дата публикации заявки: 16.06.2021 Бюл. № 17

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 16.12.2019(86) Заявка РСТ:  
JP 2018/018810 (15.05.2018)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2018/212202 (22.11.2018)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО  
"Юридическая фирма Городиский и  
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**ЭЙСАЙ Ар ЭНД Ди МЕНЕДЖМЕНТ КО,  
ЛТД. (JP)**

(72) Автор(ы):

**ТАМАИ Тосиюки (JP)**(54) **ЛЕЧЕНИЕ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ**

## (57) Формула изобретения

1. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает введение субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома, леватиниба или его фармацевтически приемлемой соли согласно схеме приема, которая представляет собой (i) 12 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг.

2. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает введение субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома и умеренная печеночная недостаточность, классифицированная как класс В по Чайлду–Пью в соответствии с классификацией Чайлда–Пью, леватиниба или его фармацевтически приемлемой соли согласно схеме приема, которая представляет собой 8 мг/сутки.

3. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома, согласно первой схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 12 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг,

где у субъекта–человека наблюдается проявление первой негематологической

токсичности 3 степени во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает

(а) прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой негематологической токсичности 3 степени до тех пор, пока первая негематологическая токсичность 3 степени не вернется к 0–1 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где у субъекта–человека наблюдается проявление второй негематологической токсичности 3 степени во время лечения согласно второй схеме приема;

(b) прекращение введения согласно второй схеме приема после проявления второй негематологической токсичности 3 степени до тех пор, пока вторая негематологическая токсичность 3 степени не вернется к 0–1 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно третьей схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг через день, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где у субъекта–человека наблюдается проявление третьей негематологической токсичности 3 степени во время лечения согласно третьей схеме приема; и

(с) прекращение введения согласно третьей схеме приема после проявления третьей негематологической токсичности 3 степени до тех пор, пока третья негематологическая токсичность 3 степени не вернется к 0–1 степени или исходному уровню, и, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, осуществление введения субъекту–человеку согласно четвертой схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через день.

4. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома и умеренная печеночная недостаточность, классифицированная как класс В по Чайлду–Пью в соответствии с классификацией Чайлда–Пью, согласно первой схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 8 мг/сутки,

где у субъекта–человека наблюдается проявление первой негематологической токсичности 3 степени во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает

(а) прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой негематологической токсичности 3 степени до тех пор, пока первая негематологическая токсичность 3 степени не вернется к 0–1 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг/сутки, где у субъекта–человека наблюдается проявление второй негематологической токсичности 3 степени во время лечения согласно второй схеме приема;

(b) прекращение введения согласно второй схеме приема после проявления второй негематологической токсичности 3 степени до тех пор, пока вторая негематологическая токсичность 3 степени не вернется к 0–1 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно третьей схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через день, где у субъекта–человека наблюдается проявление третьей негематологической токсичности 3 степени во время лечения согласно третьей схеме приема; и

(с) прекращение введения согласно третьей схеме приема после проявления третьей

негематологической токсичности 3 степени.

5. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома, согласно первой схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 12 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг,

где у субъекта–человека наблюдается проявление первой персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает

(а) прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени до тех пор, пока первая персистирующая и непереносимая негематологическая токсичность 2 степени или 3 степени не вернется к 0–1 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где у субъекта–человека наблюдается проявление второй персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени во время лечения согласно второй схеме приема;

(b) прекращение введения согласно второй схеме приема после проявления второй персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени до тех пор, пока вторая персистирующая и непереносимая негематологическая токсичность 2 степени или 3 степени не вернется к 0–1 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно третьей схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг через день, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где у субъекта–человека наблюдается проявление третьей персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени во время лечения согласно третьей схеме приема;

и

(с) прекращение введения согласно третьей схеме приема после проявления третьей персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени до тех пор, пока третья персистирующая и непереносимая негематологическая токсичность 2 степени или 3 степени не вернется к 0–1 степени или исходному уровню, и, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, осуществление введения субъекту–человеку согласно четвертой схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через день.

6. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома и умеренная печеночная недостаточность, классифицированная как класс В по Чайлду–Пью в соответствии с классификацией Чайлда–Пью, согласно первой схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 8 мг/сутки,

где у субъекта–человека наблюдается проявление первой персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает

(а) прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени до тех пор, пока первая персистирующая и непереносимая негематологическая

токсичность 2 степени или 3 степени не вернется к 0–1 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг/сутки, где у субъекта–человека наблюдается проявление второй персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени во время лечения согласно второй схеме приема;

(b) прекращение введения согласно второй схеме приема после проявления второй персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени до тех пор, пока вторая персистирующая и непереносимая негематологическая токсичность 2 степени или 3 степени не вернется к 0–1 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно третьей схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через день, где у субъекта–человека наблюдается проявление третьей персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени во время лечения согласно третьей схеме приема; и

(c) прекращение введения согласно третьей схеме приема после проявления третьей персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени.

7. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома, согласно первой схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 12 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг,

где у субъекта–человека наблюдается проявление первой персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает

(a) прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени до тех пор, пока первая персистирующая и непереносимая негематологическая токсичность 2 степени или 3 степени или не угрожающее жизни отклонение лабораторных показателей 4 степени не вернутся к 0–1 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где у субъекта–человека наблюдается проявление второй персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени во время лечения согласно второй схеме приема;

(b) прекращение введения согласно второй схеме приема после проявления второй персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени до тех пор, пока вторая персистирующая и непереносимая негематологическая токсичность 2 степени или 3 степени или не угрожающее жизни отклонение лабораторных показателей 4 степени не вернутся к 0–1 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно третьей схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг через день,

если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где у субъекта–человека наблюдается проявление третьей персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени во время лечения согласно третьей схеме приема; и

(с) прекращение введения согласно третьей схеме приема после проявления третьей персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени до тех пор, пока третья персистирующая и непереносимая негематологическая токсичность 2 степени или 3 степени или не угрожающее жизни отклонение лабораторных показателей 4 степени не вернутся к 0–1 степени или исходному уровню, и, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, осуществление введения субъекту–человеку согласно четвертой схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через день.

8. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома и умеренная печеночная недостаточность, классифицированная как класс В по Чайлду–Пью в соответствии с классификацией Чайлда–Пью, согласно первой схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 8 мг/сутки,

где у субъекта–человека наблюдается проявление первой персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает

(а) прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени до тех пор, пока первая персистирующая и непереносимая негематологическая токсичность 2 степени или 3 степени или не угрожающее жизни отклонение лабораторных показателей 4 степени не вернутся к 0–1 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг/сутки, где у субъекта–человека наблюдается проявление второй персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени во время лечения согласно второй схеме приема;

(b) прекращение введения согласно второй схеме приема после проявления второй персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени до тех пор, пока вторая персистирующая и непереносимая негематологическая токсичность 2 степени или 3 степени или не угрожающее жизни отклонение лабораторных показателей 4 степени не вернутся к 0–1 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно третьей схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через день, где у субъекта–человека наблюдается проявление третьей персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени во время лечения согласно третьей схеме приема; и

(с) прекращение введения согласно третьей схеме приема после проявления третьей персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3

А  
0  
4  
9  
4  
0  
2  
0  
1  
9  
1  
6  
1  
0  
2  
R  
U

R  
U  
2  
0  
1  
9  
1  
3  
4  
9  
4  
0  
A

степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени.

9. Способ по любому из пп. 2–8, где у субъекта–человека наблюдается проявление негематологической токсичности 4 степени, за исключением не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени, во время лечения согласно первой, второй, третьей или четвертой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает прекращение введения согласно схеме приема после проявления негематологической токсичности 4 степени, за исключением не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени.

10. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома, согласно первой схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 12 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг,

где у субъекта–человека наблюдается проявление первой гематологической токсичности 3 степени или протеинурии во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает

(a) прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой гематологической токсичности 3 степени или протеинурии до тех пор, пока первая гематологическая токсичность 3 степени или протеинурия не вернется к 0–2 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 12 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где у субъекта–человека наблюдается проявление второй гематологической токсичности 3 степени или протеинурии во время лечения согласно второй схеме приема;

(b) прекращение введения согласно второй схеме приема после проявления второй гематологической токсичности 3 степени или протеинурии до тех пор, пока вторая гематологическая токсичность 3 степени или протеинурия не вернется к 0–2 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно третьей схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где у субъекта–человека наблюдается проявление третьей гематологической токсичности 3 степени или протеинурии во время лечения согласно третьей схеме приема;

(c) прекращение введения согласно третьей схеме приема после проявления третьей гематологической токсичности 3 степени или протеинурии до тех пор, пока третья гематологическая токсичность 3 степени или протеинурия не вернется к 0–2 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно четвертой схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг через день, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где у субъекта–человека наблюдается проявление четвертой гематологической токсичности 3 степени или протеинурии во время лечения согласно четвертой схеме приема; и

(d) прекращение введения согласно четвертой схеме приема после проявления четвертой гематологической токсичности 3 степени или протеинурии до тех пор, пока четвертая гематологическая токсичность 3 степени или протеинурия не вернется к 0–2 степени или исходному уровню, и, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, осуществление введения субъекту–человеку согласно пятой схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через

день.

11. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома и умеренная печеночная недостаточность, классифицированная как класс В по Чайлду–Пью в соответствии с классификацией Чайлда–Пью, согласно первой схеме приема, включающей левнатиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 8 мг/сутки,

где у субъекта–человека наблюдается проявление первой гематологической токсичности 3 степени или протеинурии во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает

(а) прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой гематологической токсичности 3 степени или протеинурии до тех пор, пока первая гематологическая токсичность 3 степени или протеинурия не вернутся к 0–2 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей левнатиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 8 мг/сутки, где у субъекта–человека наблюдается проявление второй гематологической токсичности 3 степени или протеинурии во время лечения согласно второй схеме приема;

(b) прекращение введения согласно второй схеме приема после проявления второй гематологической токсичности 3 степени или протеинурии до тех пор, пока вторая гематологическая токсичность 3 степени или протеинурия не вернутся к 0–2 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно третьей схеме приема, включающей левнатиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг/сутки, где у субъекта–человека наблюдается проявление третьей гематологической токсичности 3 степени или протеинурии во время лечения согласно третьей схеме приема;

(с) прекращение введения согласно третьей схеме приема после проявления третьей гематологической токсичности 3 степени или протеинурии до тех пор, пока третья гематологическая токсичность 3 степени или протеинурия не вернутся к 0–2 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно четвертой схеме приема, включающей левнатиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через день, где у субъекта–человека наблюдается проявление четвертой гематологической токсичности 3 степени или протеинурии во время лечения согласно четвертой схеме приема; и

(d) прекращение введения согласно четвертой схеме приема после проявления четвертой гематологической токсичности 3 степени или протеинурии.

12. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома, согласно первой схеме приема, включающей левнатиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 12 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг,

где у субъекта–человека наблюдается проявление первой гематологической токсичности 4 степени во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает

(а) прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой гематологической токсичности 4 степени до тех пор, пока первая гематологическая токсичность 4 степени не вернется к 0–2 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей левнатиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 8 мг/сутки, если вес тела

А  
0  
4  
9  
4  
0  
2  
0  
1  
9  
1  
3  
4  
9  
4  
0  
А  
R  
U

RU  
2  
0  
1  
9  
1  
3  
4  
9  
4  
0  
A

субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где у субъекта–человека наблюдается проявление второй гематологической токсичности 4 степени во время лечения согласно второй схеме приема;

(b) прекращение введения согласно второй схеме приема после проявления второй гематологической токсичности 4 степени до тех пор, пока вторая гематологическая токсичность 4 степени не вернется к 0–2 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно третьей схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг через день, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где у субъекта–человека наблюдается проявление третьей гематологической токсичности 4 степени во время лечения согласно третьей схеме приема; и

(c) прекращение введения согласно третьей схеме приема после проявления третьей гематологической токсичности 4 степени до тех пор, пока третья гематологическая токсичность 4 степени не вернется к 0–2 степени или исходному уровню, и, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, осуществление введения субъекту–человеку согласно четвертой схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через день.

13. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома и умеренная печеночная недостаточность, классифицированная как класс В по Чайлду–Пью в соответствии с классификацией Чайлда–Пью, согласно первой схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 8 мг/сутки,

где у субъекта–человека наблюдается проявление первой гематологической токсичности 4 степени во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает

(a) прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой гематологической токсичности 4 степени до тех пор, пока первая гематологическая токсичность 4 степени не вернется к 0–2 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг/сутки, где у субъекта–человека наблюдается проявление второй гематологической токсичности 4 степени во время лечения согласно второй схеме приема;

(b) прекращение введения согласно второй схеме приема после проявления второй гематологической токсичности 4 степени до тех пор, пока вторая гематологическая токсичность 4 степени не вернется к 0–2 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно третьей схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через день, где у субъекта–человека наблюдается проявление третьей гематологической токсичности 4 степени во время лечения согласно третьей схеме приема; и

(c) прекращение введения согласно третьей схеме приема после проявления третьей гематологической токсичности 4 степени.

14. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома, согласно первой схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 12 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг,

(I) где у субъекта–человека наблюдается проявление первой персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает

(а) прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени до тех пор, пока первая персистирующая и непереносимая негематологическая токсичность 2 степени или 3 степени или не угрожающее жизни отклонение лабораторных показателей 4 степени не вернутся к 0–1 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где у субъекта–человека наблюдается проявление второй персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени во время лечения согласно второй схеме приема;

(б) прекращение введения согласно второй схеме приема после проявления второй персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени до тех пор, пока вторая персистирующая и непереносимая негематологическая токсичность 2 степени или 3 степени или не угрожающее жизни отклонение лабораторных показателей 4 степени не вернутся к 0–1 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно третьей схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг через день, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где у субъекта–человека наблюдается проявление третьей персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени во время лечения согласно третьей схеме приема;

и  
(с) прекращение введения согласно третьей схеме приема после проявления третьей персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени до тех пор, пока третья персистирующая и непереносимая негематологическая токсичность 2 степени или 3 степени или не угрожающее жизни отклонение лабораторных показателей 4 степени не вернутся к 0–1 степени или исходному уровню, и, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, осуществление введения субъекту–человеку согласно четвертой схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через день;

(II) где у субъекта–человека наблюдается проявление первой гематологической токсичности 3 степени или протеинурии во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает

(а) прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой гематологической токсичности 3 степени или протеинурии до тех пор, пока первая гематологическая токсичность 3 степени или протеинурия не вернутся к 0–2 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 12 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где у

субъекта–человека наблюдается проявление второй гематологической токсичности 3 степени или протеинурии во время лечения согласно второй схеме приема;

(b) прекращение введения согласно второй схеме приема после проявления второй гематологической токсичности 3 степени или протеинурии до тех пор, пока вторая гематологическая токсичность 3 степени или протеинурия не вернутся к 0–2 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно третьей схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где у субъекта–человека наблюдается проявление третьей гематологической токсичности 3 степени или протеинурии во время лечения согласно третьей схеме приема;

(c) прекращение введения согласно третьей схеме приема после проявления третьей гематологической токсичности 3 степени или протеинурии до тех пор, пока третья гематологическая токсичность 3 степени или протеинурия не вернутся к 0–2 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно четвертой схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг через день, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где у субъекта–человека наблюдается проявление четвертой гематологической токсичности 3 степени или протеинурии во время лечения согласно четвертой схеме приема; и

(d) прекращение введения согласно четвертой схеме приема после проявления четвертой гематологической токсичности 3 степени или протеинурии до тех пор, пока четвертая гематологическая токсичность 3 степени или протеинурия не вернутся к 0–2 степени или исходному уровню, и, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, осуществление введения субъекту–человеку согласно пятой схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через день; или

(III) где у субъекта–человека наблюдается проявление первой гематологической токсичности 4 степени во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает

(a) прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой гематологической токсичности 4 степени до тех пор, пока первая гематологическая токсичность 4 степени не вернется к 0–2 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где у субъекта–человека наблюдается проявление второй гематологической токсичности 4 степени во время лечения согласно второй схеме приема;

(b) прекращение введения согласно второй схеме приема после проявления второй гематологической токсичности 4 степени до тех пор, пока вторая гематологическая токсичность 4 степени не вернется к 0–2 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно третьей схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг через день, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где у субъекта–человека наблюдается проявление третьей гематологической токсичности 4 степени во время лечения согласно третьей схеме приема; и

(c) прекращение введения согласно третьей схеме приема после проявления третьей гематологической токсичности 4 степени до тех пор, пока третья гематологическая

токсичность 4 степени не вернется к 0–2 степени или исходному уровню, и, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, осуществление введения субъекту–человеку согласно четвертой схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через день.

15. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома и умеренная печеночная недостаточность, классифицированная как класс В по Чайлду–Пью в соответствии с классификацией Чайлда–Пью, согласно первой схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 8 мг/сутки,

(I) где у субъекта–человека наблюдается проявление первой персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает

(а) прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени до тех пор, пока первая персистирующая и непереносимая негематологическая токсичность 2 степени или 3 степени или не угрожающее жизни отклонение лабораторных показателей 4 степени не вернутся к 0–1 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг/сутки, где у субъекта–человека наблюдается проявление второй персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени во время лечения согласно второй схеме приема;

(б) прекращение введения согласно второй схеме приема после проявления второй персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени до тех пор, пока вторая персистирующая и непереносимая негематологическая токсичность 2 степени или 3 степени или не угрожающее жизни отклонение лабораторных показателей 4 степени не вернутся к 0–1 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно третьей схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через день, где у субъекта–человека наблюдается проявление третьей персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени во время лечения согласно третьей схеме приема; и

(с) прекращение введения согласно третьей схеме приема после проявления третьей персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени;

(II) где у субъекта–человека наблюдается проявление первой гематологической токсичности 3 степени или протеинурии во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает

(а) прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой гематологической токсичности 3 степени или протеинурии до тех пор, пока первая гематологическая токсичность 3 степени или протеинурия не вернутся к 0–2 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 8 мг/сутки, где у субъекта–человека наблюдается проявление второй

гематологической токсичности 3 степени или протеинурии во время лечения согласно второй схеме приема;

(b) прекращение введения согласно второй схеме приема после проявления второй гематологической токсичности 3 степени или протеинурии до тех пор, пока вторая гематологическая токсичность 3 степени или протеинурия не вернутся к 0–2 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно третьей схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг/сутки, где у субъекта–человека наблюдается проявление третьей гематологической токсичности 3 степени или протеинурии во время лечения согласно третьей схеме приема;

(c) прекращение введения согласно третьей схеме приема после проявления третьей гематологической токсичности 3 степени или протеинурии до тех пор, пока третья гематологическая токсичность 3 степени или протеинурия не вернутся к 0–2 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно четвертой схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через день, где у субъекта–человека наблюдается проявление четвертой гематологической токсичности 3 степени или протеинурии во время лечения согласно четвертой схеме приема; и

(d) прекращение введения согласно четвертой схеме приема после проявления четвертой гематологической токсичности 3 степени или протеинурии; или

(III) где у субъекта–человека наблюдается проявление первой гематологической токсичности 4 степени во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает

(a) прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой гематологической токсичности 4 степени до тех пор, пока первая гематологическая токсичность 4 степени не вернется к 0–2 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг/сутки, где у субъекта–человека наблюдается проявление второй гематологической токсичности 4 степени во время лечения согласно второй схеме приема;

(b) прекращение введения согласно второй схеме приема после проявления второй гематологической токсичности 4 степени до тех пор, пока вторая гематологическая токсичность 4 степени не вернется к 0–2 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно третьей схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через день, где у субъекта–человека наблюдается проявление третьей гематологической токсичности 4 степени во время лечения согласно третьей схеме приема; и

(c) прекращение введения согласно третьей схеме приема после проявления третьей гематологической токсичности 4 степени.

16. Способ по любому из пп. 10–15, где у субъекта–человека наблюдается проявление негематологической токсичности 4 степени, за исключением не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени, во время лечения согласно первой, второй, третьей, четвертой или пятой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает прекращение введения согласно схеме приема после проявления негематологической токсичности 4 степени, за исключением не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени.

17. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома, согласно первой схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 12 мг/

сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг,

(I) где у субъекта–человека наблюдается проявление первой гематологической токсичности 3 степени или протеинурии, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает

(a) прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой гематологической токсичности 3 степени или протеинурии, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, до тех пор, пока первая гематологическая токсичность 3 степени или протеинурия, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, не вернутся к 0–2 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 12 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где у субъекта–человека наблюдается проявление второй гематологической токсичности 3 степени или протеинурии, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, во время лечения согласно второй схеме приема;

(b) прекращение введения согласно второй схеме приема после проявления второй гематологической токсичности 3 степени или протеинурии, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, до тех пор, пока вторая гематологическая токсичность 3 степени или протеинурия, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, не вернутся к 0–2 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно третьей схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где у субъекта–человека наблюдается проявление третьей гематологической токсичности 3 степени или протеинурии, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, во время лечения согласно третьей схеме приема;

(c) прекращение введения согласно третьей схеме приема после проявления третьей гематологической токсичности 3 степени или протеинурии, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, до тех пор, пока третья гематологическая токсичность 3 степени или протеинурия, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, не вернутся к 0–2 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно четвертой схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг через день, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где у субъекта–человека наблюдается проявление четвертой гематологической токсичности 3 степени или протеинурии, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, во время лечения согласно четвертой схеме приема; и

(d) прекращение введения согласно четвертой схеме приема после проявления четвертой гематологической токсичности 3 степени или протеинурии, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, до тех пор, пока четвертая гематологическая токсичность 3 степени или протеинурия, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, не вернутся к 0–2 степени или исходному уровню, и, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, осуществление введения субъекту–человеку согласно пятой схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через

день;

(II) где у субъекта–человека наблюдается проявление первой гематологической токсичности 4 степени во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает

(a) прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой гематологической токсичности 4 степени до тех пор, пока первая гематологическая токсичность 4 степени не вернется к 0–2 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где у субъекта–человека наблюдается проявление второй гематологической токсичности 4 степени во время лечения согласно второй схеме приема;

(b) прекращение введения согласно второй схеме приема после проявления второй гематологической токсичности 4 степени до тех пор, пока вторая гематологическая токсичность 4 степени не вернется к 0–2 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно третьей схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг через день, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где у субъекта–человека наблюдается проявление третьей гематологической токсичности 4 степени во время лечения согласно третьей схеме приема; и

(c) прекращение введения согласно третьей схеме приема после проявления третьей гематологической токсичности 4 степени до тех пор, пока третья гематологическая токсичность 4 степени не вернется к 0–2 степени или исходному уровню, и, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, осуществление введения субъекту–человеку согласно четвертой схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через день;

(III) где у субъекта–человека наблюдается проявление первой персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает

(a) прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени, с прерыванием первой схемы приема или без него, до тех пор, пока первая персистирующая и непереносимая негематологическая токсичность 2 степени не вернется к 0–1 степени или исходному уровню, осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где у субъекта–человека наблюдается проявление второй персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени во время лечения согласно второй схеме приема;

(b) прекращение введения согласно второй схеме приема после проявления второй персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени, с прерыванием первой схемы приема или без него, до тех пор, пока первая персистирующая и непереносимая негематологическая токсичность 2 степени не вернется к 0–1 степени или исходному уровню, осуществление введения субъекту–человеку согласно третьей схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг через день, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60

кг, где у субъекта–человека наблюдается проявление третьей персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени во время лечения согласно второй схеме приема; и

(с) прекращение введения согласно третьей схеме приема после проявления третьей персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени, с прерыванием первой схемы приема или без него, до тех пор, пока первая персистирующая и непереносимая негематологическая токсичность 2 степени не вернется к 0–1 степени или исходному уровню, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, осуществление введения субъекту–человеку согласно четвертой схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через день;

(IV) где у субъекта–человека наблюдается проявление первой негематологической токсичности 3 степени, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает

(а) прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой негематологической токсичности 3 степени, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, до тех пор, пока первая негематологическая токсичность 3 степени, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, не вернется к 0–1 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где у субъекта–человека наблюдается проявление второй негематологической токсичности 3 степени, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, во время лечения согласно второй схеме приема;

(b) прекращение введения согласно второй схеме приема после проявления второй негематологической токсичности 3 степени, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, до тех пор, пока вторая негематологическая токсичность 3 степени, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, не вернется к 0–1 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно третьей схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг через день, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где у субъекта–человека наблюдается проявление третьей негематологической токсичности 3 степени, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, во время лечения согласно третьей схеме приема; и

(с) прекращение введения согласно третьей схеме приема после проявления третьей негематологической токсичности 3 степени, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, до тех пор, пока третья негематологическая токсичность 3 степени, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, не вернется к 0–1 степени или исходному уровню, и, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, осуществление введения субъекту–человеку согласно четвертой схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через день; или

(V) где у субъекта–человека наблюдается проявление негематологической токсичности 4 степени, за исключением не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей, во время лечения согласно первой, второй, третьей,

четвертой или пятой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает прекращение введения согласно схеме приема после проявления негематологической токсичности 4 степени, за исключением не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей.

18. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома и умеренная печеночная недостаточность, классифицированная как класс В по Чайлду–Пью в соответствии с классификацией Чайлда–Пью, согласно первой схеме приема, включающей левнатиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 8 мг/сутки,

(I) где у субъекта–человека наблюдается проявление первой гематологической токсичности 3 степени или протеинурии, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает

(a) прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой гематологической токсичности 3 степени или протеинурии, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, до тех пор, пока первая гематологическая токсичность 3 степени или протеинурия, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, не вернутся к 0–2 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей левнатиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 8 мг/сутки, где у субъекта–человека наблюдается проявление второй гематологической токсичности 3 степени или протеинурии, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, во время лечения согласно второй схеме приема;

(b) прекращение введения согласно второй схеме приема после проявления второй гематологической токсичности 3 степени или протеинурии, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, до тех пор, пока вторая гематологическая токсичность 3 степени или протеинурия, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, не вернутся к 0–2 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно третьей схеме приема, включающей левнатиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг/сутки, где у субъекта–человека наблюдается проявление третьей гематологической токсичности 3 степени или протеинурии, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, во время лечения согласно третьей схеме приема;

(c) прекращение введения согласно третьей схеме приема после проявления третьей гематологической токсичности 3 степени или протеинурии, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, до тех пор, пока третья гематологическая токсичность 3 степени или протеинурия, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, не вернутся к 0–2 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно четвертой схеме приема, включающей левнатиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через день, где у субъекта–человека наблюдается проявление четвертой гематологической токсичности 3 степени или протеинурии, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, во время лечения согласно четвертой схеме приема; и

(d) прекращение введения согласно четвертой схеме приема после проявления четвертой гематологической токсичности 3 степени или протеинурии, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей;

(II) где у субъекта–человека наблюдается проявление первой гематологической токсичности 4 степени во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает

(а) прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой гематологической токсичности 4 степени до тех пор, пока первая гематологическая токсичность 4 степени не вернется к 0–2 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг/сутки, где у субъекта–человека наблюдается проявление второй гематологической токсичности 4 степени во время лечения согласно второй схеме приема;

(b) прекращение введения согласно второй схеме приема после проявления второй гематологической токсичности 4 степени до тех пор, пока вторая гематологическая токсичность 4 степени не вернется к 0–2 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно третьей схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через день, где у субъекта–человека наблюдается проявление третьей гематологической токсичности 4 степени во время лечения согласно третьей схеме приема; и

(с) прекращение введения согласно третьей схеме приема после проявления третьей гематологической токсичности 4 степени;

(III) где у субъекта–человека наблюдается проявление первой персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает

(а) прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени, с прерыванием первой схемы приема или без него, до тех пор, пока первая персистирующая и непереносимая негематологическая токсичность 2 степени не вернется к 0–1 степени или исходному уровню, осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг/сутки, где у субъекта–человека наблюдается проявление второй персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени во время лечения согласно второй схеме приема;

(b) прекращение введения согласно второй схеме приема после проявления второй персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени, с прерыванием первой схемы приема или без него, до тех пор, пока первая персистирующая и непереносимая негематологическая токсичность 2 степени не вернется к 0–1 степени или исходному уровню, осуществление введения субъекту–человеку согласно третьей схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через день, где у субъекта–человека наблюдается проявление третьей персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени во время лечения согласно второй схеме приема; и

(с) прекращение введения согласно третьей схеме приема после проявления третьей персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени и с прерыванием первой схемы приема или без него;

(IV) где у субъекта–человека наблюдается проявление первой негематологической токсичности 3 степени, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает

(а) прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой негематологической токсичности 3 степени, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, до тех пор, пока первая негематологическая

токсичность 3 степени, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, не вернется к 0–1 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг/сутки, где у субъекта–человека наблюдается проявление второй негематологической токсичности 3 степени, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, во время лечения согласно второй схеме приема;

(b) прекращение введения согласно второй схеме приема после проявления второй негематологической токсичности 3 степени, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, до тех пор, пока вторая негематологическая токсичность 3 степени, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, не вернется к 0–1 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно третьей схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через день, где у субъекта–человека наблюдается проявление третьей негематологической токсичности 3 степени, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, во время лечения согласно третьей схеме приема; и

(c) прекращение введения согласно третьей схеме приема после проявления третьей негематологической токсичности 3 степени, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей;

(V) где у субъекта–человека наблюдается проявление негематологической токсичности 4 степени, за исключением не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей, во время лечения согласно первой, второй, третьей или четвертой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает прекращение введения согласно схеме приема после проявления негематологической токсичности 4 степени, за исключением не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей.

19. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома, согласно первой схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 12 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг,

(I) где у субъекта–человека наблюдается проявление первой гематологической токсичности 3 степени или протеинурии, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой гематологической токсичности 3 степени или протеинурии, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, до тех пор, пока первая гематологическая токсичность 3 степени или протеинурия, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, не вернутся к 0–2 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 12 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг;

(II) где у субъекта–человека наблюдается проявление первой гематологической токсичности 4 степени во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой гематологической токсичности 4 степени до тех пор, пока первая гематологическая токсичность 4 степени не вернется к 0–2 степени или исходному

уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг;

(III) где у субъекта–человека наблюдается проявление первой персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени, с прерыванием первой схемы приема или без него, до тех пор, пока первая персистирующая и непереносимая негематологическая токсичность 2 степени не вернется к 0–1 степени или исходному уровню, осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг;

(IV) где у субъекта–человека наблюдается проявление первой негематологической токсичности 3 степени, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой негематологической токсичности 3 степени, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, до тех пор, пока первая негематологическая токсичность 3 степени, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, не вернется к 0–1 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг; или

(V) где у субъекта–человека наблюдается проявление негематологической токсичности 4 степени, за исключением не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей, во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает прекращение введения согласно схеме приема после проявления негематологической токсичности 4 степени, за исключением не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей.

20. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома и умеренная печеночная недостаточность, классифицированная как класс В по Чайлду–Пью в соответствии с классификацией Чайлда–Пью, согласно первой схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 8 мг/сутки,

(I) где у субъекта–человека наблюдается проявление первой гематологической токсичности 3 степени или протеинурии, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой гематологической токсичности 3 степени или протеинурии, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, до тех пор, пока первая гематологическая токсичность 3 степени или протеинурия, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, не вернутся к 0–2 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 8 мг/сутки;

(II) где у субъекта–человека наблюдается проявление первой гематологической токсичности 4 степени во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой гематологической токсичности 4 степени до тех пор, пока первая гематологическая токсичность 4 степени не вернется к 0–2 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг/сутки;

(III) где у субъекта–человека наблюдается проявление первой персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени, с прерыванием первой схемы приема или без него, до тех пор, пока первая персистирующая и непереносимая негематологическая токсичность 2 степени не вернется к 0–1 степени или исходному уровню, осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг/сутки;

(IV) где у субъекта–человека наблюдается проявление первой негематологической токсичности 3 степени, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой негематологической токсичности 3 степени, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, до тех пор, пока первая негематологическая токсичность 3 степени, за исключением клинически незначимых отклонений лабораторных показателей, не вернется к 0–1 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг/сутки; или

(V) где у субъекта–человека наблюдается проявление негематологической токсичности 4 степени, за исключением не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей, во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает прекращение введения согласно схеме приема после проявления негематологической токсичности 4 степени, за исключением не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей.

21. Способ по любому из пп. 3–9 и 14–18, где лечение каждой из первой, второй и третьей персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени начинают до прекращения введения согласно схеме приема, в соответствии с которой осуществляют введение на момент возникновения негематологической токсичности 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени.

22. Способ по любому из пп. 10, 11 и 14–18, где лечение каждой из первой, второй, третьей и четвертой гематологической токсичности 3 степени или протеинурии начинают до прекращения введения согласно схеме приема, в соответствии с которой осуществляют введение на момент возникновения гематологической токсичности 3 степени или протеинурии.

23. Способ по любому из пп. 12–18, где лечение каждой из первой, второй и третьей персистирующей и непереносимой гематологической токсичности 4 степени начинают до прекращения введения согласно схеме приема, в соответствии с которой осуществляют введение на момент возникновения гематологической токсичности 4 степени.

24. Способ по любому из пп. 3–9 и 14–18, где первая персистирующая и непереносимая негематологическая токсичность 2 степени или 3 степени или не угрожающее жизни отклонение лабораторных показателей 4 степени представляют собой то же, что и вторая и/или третья персистирующая и непереносимая негематологическая токсичность 2 степени или 3 степени или не угрожающее жизни отклонение лабораторных показателей 4 степени.

25. Способ по любому из пп. 10, 11 и 14–18, где первая гематологическая токсичность 3 степени или протеинурия представляют собой то же, что и вторая и/или третья гематологическая токсичность 3 степени или протеинурия.

26. Способ по любому из пп. 12–18, где первая гематологическая токсичность 4 степени представляет собой то же, что и вторая и/или третья гематологическая токсичность 4 степени.

27. Способ по любому из пп. 3–9 и 14–20, где негематологическая токсичность 3 степени выбрана из группы, состоящей из гипертензии 3 степени, диареи 3 степени, артралгии 3 степени, миалгии 3 степени, пониженного аппетита 3 степени, усталости 3 степени, сниженного веса 3 степени, дисфонии 3 степени, тошноты 3 степени, боли в животе 3 степени, удлинения интервала QT/QTc 3 степени, гипотиреоза 3 степени, рвоты 3 степени, констипации 3 степени, высыпания 3 степени и ладонно–подошвенной эритродизестезии 3 степени.

28. Способ по любому из пп. 5–9 и 14–20, где негематологическая токсичность 2 степени или 3 степени выбрана из группы, состоящей из гипертензии 3 степени, гипертензии 2 степени, диареи 3 степени, диареи 2 степени, пониженного аппетита 3 степени, пониженного аппетита 2 степени, артралгии 3 степени, артралгии 2 степени, миалгии 3 степени, миалгии 2 степени, усталости 3 степени, усталости 2 степени, сниженного веса 3 степени, сниженного веса 2 степени, алопеции 2 степени, дисфонии 3 степени, дисфонии 2 степени, тошноты 3 степени, тошноты 2 степени, боли в животе 3 степени, боли в животе 2 степени, удлинения интервала QT/QTc 3 степени, удлинения интервала QT/QTc 2 степени, гипотиреоза 3 степени, гипотиреоза 2 степени, рвоты 3 степени, рвоты 2 степени, констипации 3 степени, констипации 2 степени, высыпания 3 степени, высыпания 2 степени, ладонно–подошвенной эритродизестезии 3 степени и ладонно–подошвенной эритродизестезии 2 степени.

29. Способ по любому из пп. 7–9 и 14–20, где отклонение лабораторных показателей 4 степени выбрано из группы, состоящей из повышения уровня аспаратаминотрансферазы 4 степени, повышения уровня аланинаминотрансферазы 4 степени, повышения уровня щелочной фосфатазы 4 степени, гипокалиемии 4 степени, гипонатриемии 4 степени, гипогликемии 4 степени, повышения уровня билирубина в крови 4 степени и повышения уровня гамма–глутамилтрансферазы 4 степени.

30. Способ по любому из пп. 10, 11 и 14–20, где гематологическая токсичность 3 степени или протеинурия выбраны из группы, состоящей из протеинурии 3 степени, тромбопении (тромбоцитопении) 3 степени, анемии 3 степени, снижения количества лейкоцитов 3 степени, нейтропении 3 степени и лимфоцитопении 3 степени.

31. Способ по любому из пп. 12–20, где гематологическая токсичность 4 степени выбрана из группы, состоящей из тромбопении (тромбоцитопении) 4 степени, анемии 4 степени, снижения количества лейкоцитов 4 степени, нейтропении 4 степени и лимфоцитопении 4 степени.

32. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома,

согласно схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или

больше, или (ii) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где субъект–человек ранее проходил лечение согласно предшествующей схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 12 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, и где у субъекта–человека наблюдалось проявление негематологической токсичности 3 степени во время лечения согласно предшествующей схеме приема;

согласно схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг через день, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где субъект–человек ранее проходил лечение согласно предшествующей схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, и где у субъекта–человека наблюдалось проявление негематологической токсичности 3 степени во время лечения согласно предшествующей схеме приема; или

согласно схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через день, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, где субъект–человек ранее проходил лечение согласно предшествующей схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг/сутки, и где у субъекта–человека наблюдалось проявление негематологической токсичности 3 степени во время лечения согласно предшествующей схеме приема.

33. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома и умеренная печеночная недостаточность, классифицированная как класс В по Чайлду–Пью в соответствии с классификацией Чайлда–Пью,

согласно схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг/сутки, где субъект–человек ранее проходил лечение согласно предшествующей схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 8 мг/сутки, и где у субъекта–человека наблюдалось проявление негематологической токсичности 3 степени во время лечения согласно предшествующей схеме приема; или

согласно схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через день, где субъект–человек ранее проходил лечение согласно предшествующей схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг/сутки, и где у субъекта–человека наблюдалось проявление негематологической токсичности 3 степени во время лечения согласно предшествующей схеме приема.

34. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома,

согласно схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где субъект–человек ранее проходил лечение согласно предшествующей схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 12 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, и где у субъекта–человека наблюдалось проявление персистирующей и непереносимой негематологической

токсичности 2 степени или 3 степени во время лечения согласно предшествующей схеме приема;

согласно схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг через день, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где субъект–человек ранее проходил лечение согласно предшествующей схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, и где у субъекта–человека наблюдалось проявление персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени во время лечения согласно предшествующей схеме приема; или

согласно схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через день, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, где субъект–человек ранее проходил лечение согласно предшествующей схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг/сутки, и где у субъекта–человека наблюдалось проявление персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени во время лечения согласно предшествующей схеме приема.

35. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома и умеренная печеночная недостаточность, классифицированная как класс В по Чайлду–Пью в соответствии с классификацией Чайлда–Пью,

согласно схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг/сутки, где субъект–человек ранее проходил лечение согласно предшествующей схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 8 мг/сутки, и где у субъекта–человека наблюдалось проявление персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени во время лечения согласно предшествующей схеме приема; или

согласно схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через день, где субъект–человек ранее проходил лечение согласно предшествующей схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг/сутки, и где у субъекта–человека наблюдалось проявление персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени во время лечения согласно предшествующей схеме приема.

36. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома,

согласно схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где субъект–человек ранее проходил лечение согласно предшествующей схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 12 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, и где у субъекта–человека наблюдалось проявление персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения

лабораторных показателей 4 степени во время лечения согласно предшествующей схеме приема;

согласно схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг через день, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где субъект–человек ранее проходил лечение согласно предшествующей схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, и где у субъекта–человека наблюдалось проявление персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени во время лечения согласно предшествующей схеме приема; или

согласно схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через день, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, где субъект–человек ранее проходил лечение согласно предшествующей схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг/сутки, и где у субъекта–человека наблюдалось проявление персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени во время лечения согласно предшествующей схеме приема.

37. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома и умеренная печеночная недостаточность, классифицированная как класс В по Чайлду–Пью в соответствии с классификацией Чайлда–Пью,

согласно схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг/сутки, где субъект–человек ранее проходил лечение согласно предшествующей схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 8 мг/сутки, и где у субъекта–человека наблюдалось проявление персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени во время лечения согласно предшествующей схеме приема; или

согласно схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через день, где субъект–человек ранее проходил лечение согласно предшествующей схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг/сутки, и где у субъекта–человека наблюдалось проявление персистирующей и непереносимой негематологической токсичности 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени во время лечения согласно предшествующей схеме приема.

38. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома,

согласно схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 12 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где субъект–человек ранее проходил лечение согласно предшествующей схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i)

A  
0  
4  
9  
4  
0  
2  
0  
1  
9  
1  
3  
4  
9  
4  
0  
A  
R  
U

R  
U  
2  
0  
1  
9  
1  
3  
4  
9  
4  
0  
A

12 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, и где у субъекта–человека наблюдалось проявление гематологической токсичности 3 степени или протеинурии во время лечения согласно предшествующей схеме приема;

согласно схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где субъект–человек ранее проходил лечение согласно предшествующей схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 12 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, и где у субъекта–человека наблюдалось проявление гематологической токсичности 3 степени или протеинурии во время лечения согласно предшествующей схеме приема;

согласно схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг через день, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где субъект–человек ранее проходил лечение согласно предшествующей схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, и где у субъекта–человека наблюдалось проявление гематологической токсичности 3 степени или протеинурии во время лечения согласно предшествующей схеме приема; или

согласно схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через день, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, где субъект–человек ранее проходил лечение согласно предшествующей схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг/сутки, и где у субъекта–человека наблюдалось проявление гематологической токсичности 3 степени или протеинурии во время лечения согласно предшествующей схеме приема.

39. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома и умеренная печеночная недостаточность, классифицированная как класс В по Чайлду–Пью в соответствии с классификацией Чайлда–Пью,

согласно схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 8 мг/сутки, где субъект–человек ранее проходил лечение согласно предшествующей схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 8 мг/сутки, и где у субъекта–человека наблюдалось проявление гематологической токсичности 3 степени или протеинурии во время лечения согласно предшествующей схеме приема;

согласно схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг/сутки, где субъект–человек ранее проходил лечение согласно предшествующей схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 8 мг/сутки, и где у субъекта–человека наблюдалось проявление гематологической токсичности 3 степени или протеинурии во время лечения согласно предшествующей схеме приема; или

согласно схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через день, где субъект–человек ранее проходил лечение согласно предшествующей схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг/сутки, и где у субъекта–человека



удлинения интервала QT/QTc 3 степени, гипотиреоза 3 степени, рвоты 3 степени, констипации 3 степени, высыпания 3 степени и ладонно–подошвенной эритродизестезии 3 степени.

43. Способ по любому из пп. 34–37, где негематологическая токсичность 2 степени или 3 степени выбрана из группы, состоящей из гипертензии 3 степени, гипертензии 2 степени, диареи 3 степени, диареи 2 степени, пониженного аппетита 3 степени, пониженного аппетита 2 степени, артралгии 3 степени, артралгии 2 степени, миалгии 3 степени, миалгии 2 степени, усталости 3 степени, усталости 2 степени, сниженного веса 3 степени, сниженного веса 2 степени, алопеции 2 степени, дисфонии 3 степени, дисфонии 2 степени, тошноты 3 степени, тошноты 2 степени, боли в животе 3 степени, боли в животе 2 степени, удлинения интервала QT/QTc 3 степени, удлинения интервала QT/QTc 2 степени, гипотиреоза 3 степени, гипотиреоза 2 степени, рвоты 3 степени, рвоты 2 степени, констипации 3 степени, констипации 2 степени, высыпания 3 степени, высыпания 2 степени, ладонно–подошвенной эритродизестезии 3 степени и ладонно–подошвенной эритродизестезии 2 степени.

44. Способ по любому из п. 36 или 37, где отклонение лабораторных показателей 4 степени выбрано из группы, состоящей из повышения уровня аспартатаминотрансферазы 4 степени, повышения уровня аланинаминотрансферазы 4 степени, повышения уровня щелочной фосфатазы 4 степени, гипокалиемии 4 степени, гипонатриемии 4 степени, гипогликемии 4 степени, повышения уровня билирубина в крови 4 степени и повышения уровня гамма–глутамилтрансферазы 4 степени.

45. Способ по п. 38 или 39, где гематологическая токсичность 3 степени или протеинурия выбраны из группы, состоящей из протеинурии 3 степени, тромбопении (тромбоцитопении) 3 степени, анемии 3 степени, снижения количества лейкоцитов 3 степени, нейтропении 3 степени и лимфоцитопении 3 степени.

46. Способ по п. 40 или 41, где гематологическая токсичность 4 степени выбрана из группы, состоящей из тромбопении (тромбоцитопении) 4 степени, анемии 4 степени, снижения количества лейкоцитов 4 степени, нейтропении 4 степени и лимфоцитопении 4 степени.

47. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома, согласно первой схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 12 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг,

(I) где у субъекта–человека наблюдается проявление первой персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает

(a) прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени или 3 степени или отклонения лабораторных показателей 4 степени до тех пор, пока первая персистирующая и непереносимая нежелательная реакция 2 степени или 3 степени или отклонение лабораторных показателей 4 степени не вернутся к 0–1 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где у субъекта–человека наблюдается проявление второй персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени или 3 степени или отклонения лабораторных

показателей 4 степени во время лечения согласно второй схеме приема;

(b) прекращение введения согласно второй схеме приема после проявления второй персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени или 3 степени или отклонения лабораторных показателей 4 степени до тех пор, пока вторая персистирующая и непереносимая нежелательная реакция 2 степени или 3 степени или отклонение лабораторных показателей 4 степени не вернутся к 0–1 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно третьей схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг через день, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где у субъекта–человека наблюдается проявление третьей персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени или 3 степени или отклонения лабораторных показателей 4 степени во время лечения согласно третьей схеме приема; и

(c) прекращение введения согласно третьей схеме приема после проявления третьей персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени или 3 степени или отклонения лабораторных показателей 4 степени до тех пор, пока третья персистирующая и непереносимая нежелательная реакция 2 степени или 3 степени или отклонение лабораторных показателей 4 степени не вернутся к 0–1 степени или исходному уровню, и, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, осуществление введения субъекту–человеку согласно четвертой схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через день; или

(II) где у субъекта–человека наблюдается проявление нежелательной реакции 4 степени, за исключением отклонения лабораторных показателей 4 степени, во время лечения согласно первой, второй, третьей или четвертой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает прекращение введения согласно схеме приема после проявления нежелательной реакции 4 степени, за исключением отклонения лабораторных показателей 4 степени;

при условии, что гипертензия 3 степени, гипертензия 4 степени, сердечная дисфункция 3 степени, сердечная дисфункция 4 степени, артериальное тромбоэмболическое осложнение любой степени, гепатотоксичность 3 степени, гепатотоксичность 4 степени, протеинурия в количестве 2 г или больше в течение 24 часов, почечная недостаточность или нарушение функции 3 степени, почечная недостаточность или нарушение функции 4 степени, гастроинтестинальная перфорация любой степени, свищ 3 степени, свищ 4 степени, удлинение интервала QT/QTc до более 500 мс, увеличение на более 60 мс по сравнению с исходным удлинением интервала QT/QTc и обратимый задний лейкоэнцефалопатический синдром любой степени исключены из персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени, 3 степени или 4 степени или отклонения лабораторных показателей 4 степени.

48. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома и умеренная печеночная недостаточность, классифицированная как класс В по Чайлду–Пью в соответствии с классификацией Чайлда–Пью, согласно первой схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 8 мг/сутки,

(I) где у субъекта–человека наблюдается проявление первой персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает

(a) прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой

персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени или 3 степени или отклонения лабораторных показателей 4 степени до тех пор, пока первая персистирующая и непереносимая нежелательная реакция 2 степени или 3 степени или отклонение лабораторных показателей 4 степени не вернутся к 0–1 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей левнатиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг/сутки, где у субъекта–человека наблюдается проявление второй персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени или 3 степени или отклонения лабораторных показателей 4 степени во время лечения согласно второй схеме приема;

(b) прекращение введения согласно второй схеме приема после проявления второй персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени или 3 степени или отклонения лабораторных показателей 4 степени до тех пор, пока вторая персистирующая и непереносимая нежелательная реакция 2 степени или 3 степени или отклонение лабораторных показателей 4 степени не вернутся к 0–1 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно третьей схеме приема, включающей левнатиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через день, где у субъекта–человека наблюдается проявление третьей персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени или 3 степени или отклонения лабораторных показателей 4 степени во время лечения согласно третьей схеме приема; и

(c) прекращение введения согласно третьей схеме приема после проявления третьей персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени или 3 степени или отклонения лабораторных показателей 4 степени; или

(II) где у субъекта–человека наблюдается проявление нежелательной реакции 4 степени, за исключением отклонения лабораторных показателей 4 степени, во время лечения согласно первой, второй, третьей или четвертой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает прекращение введения согласно схеме приема после проявления нежелательной реакции 4 степени, за исключением отклонения лабораторных показателей 4 степени;

при условии, что гипертензия 3 степени, гипертензия 4 степени, сердечная дисфункция 3 степени, сердечная дисфункция 4 степени, артериальное тромбоэмболическое осложнение любой степени, гепатотоксичность 3 степени, гепатотоксичность 4 степени, протеинурия в количестве 2 г или больше в течение 24 часов, почечная недостаточность или нарушение функции 3 степени, почечная недостаточность или нарушение функции 4 степени, гастроинтестинальная перфорация любой степени, свищ 3 степени, свищ 4 степени, удлинение интервала QT/QTc до более 500 мс, увеличение на более 60 мс по сравнению с исходным удлинением интервала QT/QTc и обратимый задний лейкоэнцефалопатический синдром любой степени исключены из персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени, 3 степени или 4 степени или отклонения лабораторных показателей 4 степени.

49. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома, согласно первой схеме приема, включающей левнатиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 12 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг,

(I) где у субъекта–человека наблюдается проявление первой персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени или 3 степени или отклонения лабораторных показателей 4 степени во время лечения согласно первой схеме приема,



протеинурия в количестве 2 г или больше в течение 24 часов, почечная недостаточность или нарушение функции 3 степени, почечная недостаточность или нарушение функции 4 степени, гастроинтестинальная перфорация любой степени, свищ 3 степени, свищ 4 степени, удлинение интервала QT/QTc до более 500 мс, увеличение на более 60 мс по сравнению с исходным удлинением интервала QT/QTc и обратимый задний лейкоэнцефалопатический синдром любой степени исключены из персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени, 3 степени или 4 степени или отклонения лабораторных показателей 4 степени.

51. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома, согласно первой схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 12 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг,

(I) где у субъекта–человека наблюдается проявление первой персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает

(a) прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени или 3 степени или отклонения лабораторных показателей 4 степени до тех пор, пока первая персистирующая и непереносимая нежелательная реакция 2 степени или 3 степени или отклонение лабораторных показателей 4 степени не вернутся к 0–1 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где у субъекта–человека наблюдается проявление второй персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени или 3 степени или отклонения лабораторных показателей 4 степени во время лечения согласно второй схеме приема;

(b) прекращение введения согласно второй схеме приема после проявления второй персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени или 3 степени или отклонения лабораторных показателей 4 степени до тех пор, пока вторая персистирующая и непереносимая нежелательная реакция 2 степени или 3 степени или отклонение лабораторных показателей 4 степени не вернутся к 0–1 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно третьей схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг через день, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг, где у субъекта–человека наблюдается проявление третьей персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени или 3 степени или отклонения лабораторных показателей 4 степени во время лечения согласно третьей схеме приема; и

(c) прекращение введения согласно третьей схеме приема после проявления третьей персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени или 3 степени или отклонения лабораторных показателей 4 степени до тех пор, пока третья персистирующая и непереносимая нежелательная реакция 2 степени или 3 степени или отклонение лабораторных показателей 4 степени не вернутся к 0–1 степени или исходному уровню, и, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, осуществление введения субъекту–человеку согласно четвертой схеме приема, включающей леватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через

день; или

(II) где у субъекта–человека наблюдается проявление нежелательной реакции 4 степени, за исключением отклонения лабораторных показателей 4 степени, во время лечения согласно первой, второй, третьей или четвертой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает прекращение введения согласно схеме приема после проявления нежелательной реакции 4 степени, за исключением отклонения лабораторных показателей 4 степени;

при условии, что гипертензия, сердечная дисфункция, артериальное тромбоэмболическое осложнение, гепатотоксичность, протеинурия, почечная недостаточность или нарушение функции, гастроинтестинальная перфорация, свищ, удлинение интервала QT/QTc и обратимый задний лейкоэнцефалопатический синдром исключены из персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени, 3 степени или 4 степени или отклонения лабораторных показателей 4 степени.

52. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома и умеренная печеночная недостаточность, классифицированная как класс В по Чайлду–Пью в соответствии с классификацией Чайлда–Пью, согласно первой схеме приема, включающей левнатиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 8 мг/сутки,

(I) где у субъекта–человека наблюдается проявление первой персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени или 3 степени или не угрожающего жизни отклонения лабораторных показателей 4 степени во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает

(a) прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени или 3 степени или отклонения лабораторных показателей 4 степени до тех пор, пока первая персистирующая и непереносимая нежелательная реакция 2 степени или 3 степени или отклонение лабораторных показателей 4 степени не вернутся к 0–1 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей левнатиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг/сутки, где у субъекта–человека наблюдается проявление второй персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени или 3 степени или отклонения лабораторных показателей 4 степени во время лечения согласно второй схеме приема;

(b) прекращение введения согласно второй схеме приема после проявления второй персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени или 3 степени или отклонения лабораторных показателей 4 степени до тех пор, пока вторая персистирующая и непереносимая нежелательная реакция 2 степени или 3 степени или отклонение лабораторных показателей 4 степени не вернутся к 0–1 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно третьей схеме приема, включающей левнатиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг через день, где у субъекта–человека наблюдается проявление третьей персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени или 3 степени или отклонения лабораторных показателей 4 степени во время лечения согласно третьей схеме приема; и

(c) прекращение введения согласно третьей схеме приема после проявления третьей персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени или 3 степени или отклонения лабораторных показателей 4 степени; или

(II) где у субъекта–человека наблюдается проявление нежелательной реакции 4 степени, за исключением отклонения лабораторных показателей 4 степени, во время

лечения согласно первой, второй, третьей или четвертой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает прекращение введения согласно схеме приема после проявления нежелательной реакции 4 степени, за исключением отклонения лабораторных показателей 4 степени;

при условии, что гипертензия, сердечная дисфункция, артериальное тромбоэмболическое осложнение, гепатотоксичность, протеинурия, почечная недостаточность или нарушение функции, гастроинтестинальная перфорация, свищ, удлинение интервала QT/QTc и обратимый задний лейкоэнцефалопатический синдром исключены из персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени, 3 степени или 4 степени или отклонения лабораторных показателей 4 степени.

53. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома, согласно первой схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 12 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг,

(I) где у субъекта–человека наблюдается проявление первой персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени или 3 степени или отклонения лабораторных показателей 4 степени во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени или 3 степени или отклонения лабораторных показателей 4 степени до тех пор, пока первая персистирующая и непереносимая нежелательная реакция 2 степени или 3 степени или отклонение лабораторных показателей 4 степени не вернуться к 0–1 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг; или

(II) где у субъекта–человека наблюдается проявление нежелательной реакции 4 степени, за исключением отклонения лабораторных показателей 4 степени, во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает прекращение введения согласно схеме приема после проявления нежелательной реакции 4 степени, за исключением отклонения лабораторных показателей 4 степени;

при условии, что гипертензия, сердечная дисфункция, артериальное тромбоэмболическое осложнение, гепатотоксичность, протеинурия, почечная недостаточность или нарушение функции, гастроинтестинальная перфорация, свищ, удлинение интервала QT/QTc и обратимый задний лейкоэнцефалопатический синдром исключены из персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени, 3 степени или 4 степени или отклонения лабораторных показателей 4 степени.

54. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома и умеренная печеночная недостаточность, классифицированная как класс В по Чайлду–Пью в соответствии с классификацией Чайлда–Пью, согласно первой схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 8 мг/сутки,

(I) где у субъекта–человека наблюдается проявление первой персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени или 3 степени или отклонения лабораторных показателей 4 степени во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления первой персистирующей и непереносимой нежелательной

реакции 2 степени или 3 степени или отклонения лабораторных показателей 4 степени до тех пор, пока первая персистирующая и непереносимая нежелательная реакция 2 степени или 3 степени или отклонение лабораторных показателей 4 степени не вернутся к 0–1 степени или исходному уровню, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг/сутки; или

(II) где у субъекта–человека наблюдается проявление нежелательной реакции 4 степени, за исключением отклонения лабораторных показателей 4 степени, во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает прекращение введения согласно схеме приема после проявления нежелательной реакции 4 степени, за исключением отклонения лабораторных показателей 4 степени;

при условии, что гипертензия, сердечная дисфункция, артериальное тромбоэмболическое осложнение, гепатотоксичность, протеинурия, почечная недостаточность или нарушение функции, гастроинтестинальная перфорация, свищ, удлинение интервала QT/QTc и обратимый задний лейкоэнцефалопатический синдром исключены из персистирующей и непереносимой нежелательной реакции 2 степени, 3 степени или 4 степени или отклонения лабораторных показателей 4 степени.

55. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома, согласно первой схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 12 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг,

где у субъекта–человека наблюдается проявление гипертензии 3 степени во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления гипертензии 3 степени до тех пор, пока гипертензия 3 степени не будет контролироваться на уровне, равном 2 степени или меньше, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг.

56. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома и умеренная печеночная недостаточность, классифицированная как класс В по Чайлду–Пью в соответствии с классификацией Чайлда–Пью, согласно первой схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 8 мг/сутки,

где у субъекта–человека наблюдается проявление гипертензии 3 степени во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает прекращение введения согласно первой схеме приема после проявления гипертензии 3 степени до тех пор, пока гипертензия 3 степени не будет контролироваться на уровне, равном 2 степени или меньше, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг/сутки.

57. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома, согласно первой схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 12 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг,

где у субъекта–человека наблюдается проявление протеинурии в количестве 2 г или больше в течение 24 часов во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает прекращение введения согласно схеме приема после проявления протеинурии в количестве 2 г или больше в течение 24 часов до тех пор, пока протеинурия не станет равной протеинурии в количестве 2 г или меньше в течение 24 часов, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг,

при условии, что у субъекта–человека наблюдается проявление нефротического синдрома во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает прекращение введения согласно схеме приема после проявления нефротического синдрома.

58. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома и умеренная печеночная недостаточность, классифицированная как класс В по Чайлду–Пью в соответствии с классификацией Чайлда–Пью, согласно первой схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 8 мг/сутки,

где у субъекта–человека наблюдается проявление протеинурии в количестве 2 г или больше в течение 24 часов во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает прекращение введения согласно схеме приема после проявления протеинурии в количестве 2 г или больше в течение 24 часов до тех пор, пока протеинурия не станет равной протеинурии в количестве 2 г или меньше в течение 24 часов, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг/сутки,

при условии, что у субъекта–человека наблюдается проявление нефротического синдрома во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает прекращение введения согласно схеме приема после проявления нефротического синдрома.

59. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома, согласно первой схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 12 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг,

где у субъекта–человека наблюдается проявление удлинения интервала QT/QTc до более 500 мс или увеличение интервала QT/QTc на более 60 мс по сравнению с исходным удлинением во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает прекращение введения согласно схеме приема после проявления удлинения интервала QT/QTc до более 500 мс или увеличения интервала QT/QTc на более 60 мс по сравнению с исходным удлинением до тех пор, пока показатель удлинения интервала QT/QTc не улучшится до равного 480 мс или меньше или исходного уровня, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей левватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе (i) 8 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека равен 60 кг или больше, или (ii) 4 мг/сутки, если вес тела субъекта–человека составляет менее 60 кг.

60. Способ лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, при этом способ включает осуществление введения субъекту–человеку, у которого имеется неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома и умеренная печеночная

недостаточность, классифицированная как класс В по Чайлду–Пью в соответствии с классификацией Чайлда–Пью, согласно первой схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 8 мг/сутки,

где у субъекта–человека наблюдается проявление удлинения интервала QT/QTc до более 500 мс или увеличения интервала QT/QTc на более 60 мс по сравнению с исходным удлинением во время лечения согласно первой схеме приема, и при этом способ дополнительно включает прекращение введения согласно схеме приема после проявления удлинения интервала QT/QTc до более 500 мс или увеличения интервала QT/QTc на более 60 мс по сравнению с исходным удлинением до тех пор, пока показатель удлинения интервала QT/QTc не улучшится до равного 480 мс или меньше или исходного уровня, и осуществление введения субъекту–человеку согласно второй схеме приема, включающей ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль в дозе 4 мг/сутки.

61. Способ по любому из пп. 1–60, где медиана общей выживаемости составляет 13,6 месяца.

62. Способ по любому из пп. 1–60, где медиана общей выживаемости с 95% доверительным интервалом составляет от 12,1 до 14,9 месяца.

63. Способ по любому из пп. 1–60, где соотношение рисков для общей выживаемости по сравнению с сорафенибом в дозе 400 мг два раза в сутки составляет 0,92.

64. Способ по любому из пп. 1–60, где соотношение рисков для общей выживаемости по сравнению с сорафенибом в дозе 400 мг два раза в сутки с 95% доверительным интервалом составляет от 0,79 до 1,06.

65. Способ по любому из пп. 1–60, где общая выживаемость составляет от 12 до 15 месяцев.

66. Способ по любому из пп. 1–60, где медиана выживаемости без прогрессирования составляет 7,3 месяца.

67. Способ по любому из пп. 1–60, где медиана выживаемости без прогрессирования с 95% доверительным интервалом составляет от 5,6 до 7,5 месяца.

68. Способ по любому из пп. 1–60, где соотношение рисков для выживаемости без прогрессирования по сравнению с сорафенибом в дозе 400 мг два раза в сутки составляет 0,64.

69. Способ по любому из пп. 1–60, где соотношение рисков для выживаемости без прогрессирования по сравнению с сорафенибом в дозе 400 мг два раза в сутки с 95% доверительным интервалом составляет от 0,55 до 0,75.

70. Способ по любому из пп. 1–60, где выживаемость без прогрессирования составляет от 5 до 8 месяцев.

71. Способ по любому из пп. 1–60, где медиана времени до прогрессирования составляет 7,3 месяца.

72. Способ по любому из пп. 1–60, где медиана времени до прогрессирования с 95% доверительным интервалом составляет от 5,6 до 7,5 месяца.

73. Способ по любому из пп. 1–60, где соотношение рисков для времени до прогрессирования по сравнению с сорафенибом в дозе 400 мг два раза в сутки составляет 0,65.

74. Способ по любому из пп. 1–60, где соотношение рисков для времени до прогрессирования по сравнению с сорафенибом в дозе 400 мг два раза в сутки с 95% доверительным интервалом составляет от 0,56 до 0,77.

75. Способ по любому из пп. 1–60, где время до прогрессирования показано на фиг. 6 (график времени до прогрессирования согласно Каплану–Мейеру).

76. Способ по любому из пп. 1–60, где частота объективного ответа составляет 19%.

77. Способ по любому из пп. 1–60, где соотношение шансов для частоты объективного ответа по сравнению с сорафенибом в дозе 400 мг два раза в сутки составляет 3,13.

78. Способ по любому из пп. 1–60, где соотношение шансов для частоты объективного ответа по сравнению с сорафенибом в дозе 400 мг два раза в сутки с 95% доверительным интервалом составляет от 2,15 до 4,56.

79. Способ по любому из пп. 1–60, где способ предусматривает достижение результатов, показанных в таблице 10 (результаты эффективности при НСС).

80. Способ по любому из пп. 1–60, где способ предусматривает достижение результатов, показанных на фиг. 15 (качество жизни).

81. Способ по любому из пп. 1–80, где субъект–человек по существу представляет собой субъекта со слабовыраженной печеночной недостаточностью, классифицированной как класс А по Чайлду–Пью в соответствии с классификацией Чайлда–Пью.

82. Способ по любому из пп. 1–81, где субъекта–человека относят к стадии В или стадии С на основе Барселонской клинической системы определения стадии рака печени (BCLC).

83. Способ по любому из пп. 1–82, где ленватиниб или его фармацевтически приемлемая соль составлены в виде капсулы.

84. Способ по любому из пп. 1–83, где ленватиниб или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту–человеку перорально.

85. Способ по любому из пп. 1–84, где ленватиниб или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой мезилат ленватиниба.