ЛП-№(001723)-(РГ-RU) от 30.11.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼*Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.*

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Сцембликс, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Сцембликс, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество – асциминиб.

Сцембликс, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит асциминиба гидрохлорид, эквивалентный 20 мг асциминиба.

Сцембликс, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит асциминиба гидрохлорид, эквивалентный 40 мг асциминиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (в виде моногидрата) (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Сцембликс, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые, со скошенными краями таблетки, покрытые пленочной оболочкой, бледно-желтого цвета, без риски, с гравировкой «20» на одной стороне и логотипом «Novartis» на другой.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

Сцембликс, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые, со скошенными краями таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от бледно-фиолетового цвета до белого с фиолетовым оттенком, без риски, с гравировкой «40» на одной стороне и логотипом «Novartis» на другой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Сцембликс показан для лечения взрослых пациентов с:

- хроническим миелоидным лейкозом, положительным по филадельфийской хромосоме (Ph+ ХМЛ) в хронической фазе (ХФ) после предшествующей терапии двумя или более ингибиторами тирозинкиназы;
- Ph+ ХМЛ в ХФ с мутацией T315I.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию препаратом Сцембликс назначает врач, имеющий опыт проведения противоопухолевой терапии.

Режим дозирования

Взрослые пациенты

Ph+ ХМЛ-ХФ

Рекомендуемая суточная доза препарата Сцембликс составляет 80 мг. Препарат Сцембликс можно принимать внутрь либо в дозе 80 мг один раз в сутки примерно в одно и то же время каждый день, либо в дозе 40 мг два раза в сутки примерно через 12-часовые интервалы.

Пациенты, переходящие с режима «40 мг два раза в сутки» на режим «80 мг один раз в сутки», должны начать прием препарата Сцембликс один раз в сутки примерно через 12 часов после приема последней дозы режима два раза в сутки, а затем продолжить применение препарата в дозе 80 мг один раз в сутки.

Пациенты, переходящие с режима «80 мг один раз в сутки» на режим «40 мг два раза в сутки», должны начать прием препарата Сцембликс два раза в сутки примерно через 24 часа после приема последней дозы режима один раз в сутки, а затем продолжить применение препарата в дозе 40 мг два раза в сутки примерно через 12-часовые интервалы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

При необходимости врач может внести изменения в режим дозирования.

Ph+ ХМЛ-ХФ с мутацией T315I

Рекомендуемая доза препарата Сцембликс составляет 200 мг внутрь два раза в сутки примерно через 12-часовые интервалы.

Лечение препаратом Сцембликс необходимо прекратить в случае прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Пропущенные дозы

Режим применения один раз в сутки: если доза препарата Сцембликс была пропущена более чем 12 часов назад, ее не следует восполнять, а следующую дозу необходимо принять в обычное время.

Режим применения два раза в сутки: если доза препарата Сцембликс была пропущена более чем 6 часов назад, ее не следует восполнять, а следующую дозу необходимо принять в обычное время.

Коррекция дозы

Ph+ ХМЛ-ХФ

Для коррекции нежелательных реакций дозу препарата Сцембликс можно снизить, как описано в таблице 1, в зависимости от индивидуальной безопасности и переносимости. Если нежелательные реакции эффективно контролируются, использование препарата Сцембликс можно возобновить, как описано в таблице 1.

Терапию препаратом Сцембликс следует полностью прекратить у пациентов с непереносимостью общей суточной дозы 40 мг.

Ph+ ХМЛ-ХФ с мутацией T315I

Для коррекции нежелательных реакций дозу препарата Сцембликс можно снизить, как описано в таблице 1, в зависимости от индивидуальной безопасности и переносимости. Если нежелательные реакции эффективно контролируются, использование препарата Сцембликс можно возобновить, как описано в таблице 1.

Терапию препаратом Сцембликс следует полностью прекратить у пациентов с непереносимостью дозы 160 мг два раза в сутки.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

Таблица 1 Изменение дозы препарата Сцембликс

Начальная доза	**Сниженная доза**	**Доза при возобновлении терапии**
80 мг один раз в сутки	40 мг один раз в сутки	80 мг один раз в сутки
40 мг два раза в сутки	20 мг два раза в сутки	40 мг два раза в сутки
200 мг два раза в сутки	160 мг два раза в сутки	200 мг два раза в сутки

Рекомендуемое изменение дозы для коррекции отдельных нежелательных реакций показано в таблице 2.

Таблица 2 Рекомендуемое изменение дозы препарата Сцембликс для коррекции отдельных нежелательных реакций

Нежелательная реакция	**Изменение дозы**
Тромбоцитопения и/или нейтропения	
АЧН[1] <1 x 10^9/л и/или количество тромбоцитов <50 x 10^9/л	Приостановка терапии препаратом Сцембликс до тех пор, пока не будет достигнуто АЧН ≥1 x 10^9/л и/или количество тромбоцитов ≥50 x 10^9/л. В случае разрешения реакции: В течение 2 недель: возобновление терапии препаратом Сцембликс в начальной дозе. По прошествии более 2 недель: возобновление терапии препаратом Сцембликс в сниженной дозе. При рецидивирующей тяжелой тромбоцитопении и/или нейтропении приостановка терапии препаратом Сцембликс до тех пор, пока не будет достигнуто количество АЧН ≥1 x 10^9/л и/или количество тромбоцитов ≥50 x 10^9/л, с последующим возобновлением лечения в сниженной дозе.
Бессимптомное повышение уровня амилазы и/или липазы	
Повышение >2 x ВГН[2]	Приостановка терапии препаратом Сцембликс до тех пор, пока значение не снизится до уровня <1,5 x ВГН.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

Нежелательная реакция	**Изменение дозы**
	В случае разрешения: возобновление терапии препаратом Сцембликс в сниженной дозе. В случае повторного развития явления после снижении дозы: полное прекращение терапии препаратом Сцембликс. Нежелательная реакция не разрешилась: полное прекращение терапии препаратом Сцембликс. Проведение диагностических исследований, чтобы исключить панкреатит.
Гематологические нежелательные лекарственные реакции	
Клинически значимые реакции средней или тяжелой степени	Приостановка терапии препаратом Сцембликс до разрешения реакции. В случае разрешения: возобновление терапии препаратом Сцембликс в сниженной дозе. Нежелательная реакция не разрешилась: полное прекращение терапии препаратом Сцембликс.
[1]АЧН: абсолютное число нейтрофилов; [2]ВГН: верхняя граница нормы.	

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с легким, средней степенью или тяжелым нарушением функции почек коррекция дозы препарата Сцембликс не требуется. Следует соблюдать осторожность у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, получающих препарат Сцембликс 200 мг два раза в сутки (см. раздел 5.).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациентам с легким, средней степенью или тяжелым нарушением функции печени коррекция дозы препарата Сцембликс не требуется. Следует соблюдать осторожность у пациентов с тяжелым нарушением функции печени, получающих препарат Сцембликс 200 мг два раза в сутки (см. раздел 5.).

Пациенты пожилого возраста (65 лет или старше)

У пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

Дети

Безопасность и эффективность препарата Сцембликс у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Сцембликс следует принимать внутрь натощак. Препарат Сцембликс следует принимать, по меньшей мере, через 2 часа после или за 1 час до еды (см. разделы 4.5., 5.2.). Таблетки следует проглатывать целиком. Их нельзя разламывать, измельчать или разжевывать.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к асциминибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Миелосупрессия

У пациентов, получавших препарат Сцембликс, наблюдались случаи тромбоцитопении, нейтропении и анемии. Во время применения препарата Сцембликс сообщалось о тяжелых (3 или 4-й степени согласно стандартным терминологическим критериям оценки нежелательных реакций Национального института онкологии США (NCI CTCAE)) явлениях тромбоцитопении и нейтропении (см. раздел 4.8.). Миелосупрессия, как правило, была обратимой и контролируемой при временной приостановке терапии препаратом Сцембликс. Общий анализ крови следует выполнять один раз в две недели в течение первых 3 месяцев лечения и далее ежемесячно или при наличии клинических показаний. Следует проводить тщательный мониторинг пациентов на предмет проявлений и симптомов миелосупрессии.

В зависимости от степени тяжести тромбоцитопении и/или нейтропении, следует снизить дозу препарата Сцембликс, временно или полностью прекратить лечение, как описано в таблице 2 (см. раздел 4.2.).

Токсическое воздействие на поджелудочную железу

Панкреатит развился у 9 из 356 (2,5%) пациентов, получавших препарат Сцембликс, причем реакции 3-й степени тяжести были зарегистрированы у 4 (1,1%) пациентов. Все эти реакции

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

произошли в исследовании фазы I (X2101). Из 9 пациентов с панкреатитом 2 (0,6%) полностью прекратили прием препарата Сцембликс, в то время как терапия препаратом Сцембликс была временно приостановлена у 4 (1,1%) пациентов из-за нежелательной реакции. Бессимптомное повышение уровня липазы и амилазы в сыворотке было зарегистрировано у 76 из 356 (21,3%) пациентов, получавших препарат Сцембликс, при этом реакции 3 и 4-й степени наблюдались у 36 (10,1%) и 8 (2,2%) пациентов, соответственно. Из 76 пациентов с повышением уровня ферментов поджелудочной железы терапия препаратом Сцембликс была полностью прекращена у 8 (2,2%) пациентов из-за нежелательной реакции.

Уровни липазы и амилазы в сыворотке следует оценивать ежемесячно во время терапии препаратом Сцембликс или при наличии клинических показаний. Следует проводить тщательный мониторинг пациентов на предмет наличия проявлений и симптомов токсического действия на поджелудочную железу. У пациентов с панкреатитом в анамнезе мониторинг должен быть более частым. Если повышение уровня липазы и амилазы в сыворотке крови сопровождается абдоминальными симптомами, лечение следует временно приостановить и рассмотреть возможность проведения соответствующих диагностических исследований для исключения панкреатита (см. раздел 4.2.).

В зависимости от степени повышения уровня липазы и амилазы в сыворотке, следует снизить дозу препарата Сцембликс, временно или полностью прекратить лечение, как описано в таблице 2 (см. раздел 4.2.).

Удлинение интервала QT

Удлинение интервала QT на электрокардиограмме отмечалось у 3 из 356 (0,8%) пациентов, получавших препарат Сцембликс (см. раздел 4.8.). В клиническом исследовании ASCEMBL у 1 пациента было зарегистрировано удлинение интервала QTcF более 500 мс вместе с удлинением интервала QTcF более чем на 60 мс по сравнению с исходным уровнем и у 1 пациента отмечалось удлинение интервала QTcF более чем на 60 мс относительно исходного уровня.

Рекомендуется выполнить электрокардиограмму до начала терапии препаратом Сцембликс и контролировать ее параметры во время лечения в соответствии с клиническими показаниями. Необходимо скорректировать гипокалиемию и гипомагниемию до начала

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

терапии препаратом Сцембликс и контролировать уровни калия и магния во время лечения в соответствии с клиническими показаниями.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Сцембликс в общей суточной дозе 80 мг одновременно с лекарственными средствами, которые, как известно, вызывают желудочковую тахикардию типа «пируэт». Следует избегать одновременного применения препарата Сцембликс в дозе 200 мг два раза в сутки с лекарственными средствами, вызывающими желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. раздел 4.5., 5.1.).

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия возникла у 66 из 356 (18,5%) пациентов, получавших препарат Сцембликс, причем реакции 3 и 4-й степени были зарегистрированы у 30 (8,4%) и 1 (0,3%) пациентов. Среди пациентов с артериальной гипертензией ≥ 3-й степени медиана времени до первого возникновения реакции составила 14 недель (диапазон: от 0,1 до 156 недель). Из 66 пациентов с артериальной гипертензией терапия препаратом Сцембликс была временно приостановлена у 3 (0,8%) пациентов из-за нежелательной реакции.

Во время лечения препаратом Сцембликс следует мониторировать артериальную гипертензию и лечить ее в соответствии с клиническими показаниями с помощью стандартной гипотензивной терапии.

Реактивация вируса гепатита В

После применения других ингибиторов тирозинкиназ BCR-ABL1 (ИТК) возникали случаи реактивации вируса гепатита В (ВГВ) у пациентов, являющихся хроническими носителями этого вируса. До начала терапии препаратом Сцембликс пациентов необходимо обследовать на наличие инфекции ВГВ. Носителей ВГВ, которым требуется лечение препаратом Сцембликс, следует тщательно мониторировать на предмет проявлений и симптомов активной инфекции ВГВ на протяжении всей терапии и в течение нескольких месяцев после ее прекращения.

Эмбриофетальная токсичность

На основании данных исследований на животных препарат Сцембликс может оказывать вредное воздействие на плод при применении женщинами во время беременности. Беременным женщинам и женщинам, способным к деторождению, следует сообщить о потенциальном риске для плода при использовании препарата Сцембликс во время беременности или наступлении беременности пациентки во время терапии препаратом

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

Сцембликс. Отсутствие беременности у женщин, способных к деторождению, должно быть подтверждено до начала лечения препаратом Сцембликс. Сексуально активные женщины, способные к деторождению, должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом Сцембликс и в течение как минимум 3 дней после приема последней дозы (см. раздел 4.6.).

Лактоза

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Препараты, которые могут повышать концентрацию асциминиба в плазме крови

Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4

Модели фармакокинетики, основанные на физиологии (ФКОФ), позволяют предположить, что одновременное применение препарата Сцембликс в дозе 200 мг два раза в сутки с сильным ингибитором изофермента CYP3A4 (кларитромицином) приведет к увеличению AUC_{tau} и C_{max} асциминиба на 77% и 49% соответственно.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Сцембликс в дозе 200 мг два раза в сутки с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, включая, помимо прочего, кларитромицин, телитромицин, тролеандомицин, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, ритонавир, индинавир, нелфинавир или саквинавир. Коррекции дозы препарата Сцембликс не требуется.

Препараты, которые могут снижать концентрацию асциминиба в плазме крови

Сильные индукторы изофермента CYP3A4

У здоровых добровольцев, получавших однократную дозу препарата Сцембликс 40 мг, одновременное применение сильного индуктора изофермента CYP3A4 (рифампицина) снижает AUC_{inf} асциминиба на 14,9%, в то время как C_{max} асциминиба увеличивается на 9%. Данные, полученные в моделях ФКОФ, позволяют предположить, что применение асциминиба в дозе 80 мг один раз в сутки одновременно с рифампицином снизит AUC_{tau} и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

C_{max} асциминиба на 52% и 23%, соответственно, в то время как применение асциминиба в дозе 200 мг два раза в сутки одновременно с рифампицином снизит AUC_{tau} и C_{max} асциминиба на 63% и 47%, соответственно.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Сцембликс во всех рекомендуемых дозах одновременно с сильными индукторами изофермента CYP3A4, включая, помимо прочего, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин или зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*). Коррекции дозы препарата Сцембликс не требуется.

<u>Лекарственные средства, плазменная концентрация которых может изменяться под действием асциминиба</u>

Субстраты изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим индексом

У здоровых добровольцев, получавших препарат Сцембликс в дозе 40 мг два раза в сутки, одновременное применение асциминиба с субстратом изофермента CYP3A4 (мидазолам) увеличивало AUC_{inf} и C_{max} мидазолама на 28% и 11%, соответственно.

Данные, полученные в моделях ФКОФ, позволяют предположить, что одновременное применение асциминиба в дозе 80 мг один раз в сутки увеличит AUC_{inf} и C_{max} мидазолама на 24% и 17%, соответственно, в то время как одновременное применение асциминиба в дозе 200 мг два раза в сутки увеличит AUC_{inf} и C_{max} мидазолама на 88% и 58%, соответственно.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Сцембликс во всех рекомендуемых дозах с субстратами изофермента CYP3A4, имеющими узкий терапевтический индекс, включая, помимо прочего, субстраты изофермента CYP3A4 фентанил, алфентанил, дигидроэрготамин или эрготамин (см. раздел 5.2.). Коррекции дозы препарата Сцембликс не требуется.

Субстраты изофермента CYP2C9

У здоровых добровольцев, получавших препарат Сцембликс в дозе 40 мг два раза в сутки, одновременное применение асциминиба с субстратом изофермента CYP2C9 (варфарин) увеличивало AUC_{inf} и C_{max} S-варфарина на 41% и 8%, соответственно.

Данные, полученные в моделях ФКОФ, позволяют предположить, что одновременное применение асциминиба в дозе 80 мг один раз в сутки увеличит AUC_{inf} и C_{max} S- варфарина

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

на 52% и 4%, соответственно, в то время как одновременное применение асциминиба в дозе 200 мг два раза в сутки увеличит AUC_{inf} и C_{max} S-варфарина на 314% и 7%, соответственно. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Сцембликс в общей суточной дозе 80 мг с субстратами изофермента CYP2C9, имеющими узкий терапевтический индекс, включая, помимо прочего, фенитоин или варфарин (см. раздел 5.2.). Коррекции дозы препарата Сцембликс не требуется.

Следует избегать одновременного применения препарата Сцембликс в дозе 200 мг два раза в сутки с чувствительными субстратами изофермента CYP2C9 и субстратами изофермента CYP2C9, имеющими узкий терапевтический индекс, и рассмотреть возможность использования альтернативных препаратов (см. раздел 5.2.). Если одновременного применения избежать нельзя, следует снизить дозу субстратов изофермента CYP2C9. Если одновременного применения с варфарином избежать нельзя, следует увеличить частоту мониторинга международного нормализованного отношения (МНО), поскольку антикоагулянтный эффект варфарина может усилиться.

Субстраты OATP1B, BCRP или обоих транспортеров

Модели ФКОФ прогнозируют, что одновременное применение асциминиба в дозе 40 мг два раза в сутки и 80 мг один раз в сутки с субстратом OATP1B (правастатином) приведет к увеличению C_{max} правастатина на 43 % и 63 % и AUC_{inf} на 37 % и 51 % соответственно, в то время как одновременное применение асциминиба в дозе 200 мг два раза в сутки приведет к увеличению C_{max} и AUC_{inf} правастатина на 141 % и 137 % соответственно.

Модели ФКОФ прогнозируют, что одновременное применение асциминиба в дозе 40 мг два раза в сутки и 80 мг один раз в сутки с субстратом OATP1B, CYP3A4 и P-gp (аторвастатином) приведет к увеличению C_{max} аторвастатина на 97 % и 143 % и AUC_{inf} на 81 % и 122 % соответственно, в то время как одновременное применение асциминиба в дозе 200 мг два раза в сутки приведет к увеличению C_{max} и AUC_{inf} аторвастатина на 300 % и 326 % соответственно.

Модели ФКОФ прогнозируют, что одновременное применение асциминиба в дозе 40 мг два раза в сутки и 80 мг один раз в сутки с субстратом BCRP (сульфасалазином) приведет к увеличению C_{max} сульфасалазина на 334 % и 342 % и AUC_{inf} на 333 % и 340 % соответственно, в то время как одновременное применение асциминиба в дозе 200 мг два

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

раза в сутки приведет к увеличению C_{max} и AUC_{inf} сульфасалазина на 353 % и 359 % соответственно.

Модели ФКОФ прогнозируют, что одновременное применение асциминиба в дозе 40 мг два раза в сутки и 80 мг один раз в сутки с субстратом BCRP и OATP1B (розувастатином) приведет к увеличению C_{max} розувастатина на 453 % и 530 % и AUC_{inf} на 190 % и 202 % соответственно, в то время как одновременное применение асциминиба в дозе 200 мг два раза в сутки приведет к увеличению C_{max} и AUC_{inf} розувастатина на 732 % и 311 % соответственно.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Сцембликс во всех рекомендуемых дозах с субстратами OATP1B, BCRP или обоих транспортеров, включая, помимо прочего, сульфасалазин, метотрексат, правастатин, аторвастатин, питавастатин, розувастатин и симвастатин. См. рекомендации по уменьшению дозы субстратов OATP1B и BCRP, приведенные в соответствующих ОХЛП и инструкциях по медицинскому применению.

Следует избегать одновременного применения препарата Сцембликс во всех рекомендуемых дозах с розувастатином и рассмотреть возможность применения альтернативных статинов. Если совместного применения невозможно избежать, дозу розувастатина следует уменьшить в соответствии с рекомендациями, приведенными в соответствующих ОХЛП и инструкциях по медицинскому применению розувастатина.

Препараты, удлиняющие интервал QT

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Сцембликс в общей суточной дозе 80 мг с лекарственными средствами, которые могут вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт», включая, помимо прочего, бепридил, хлорохин, кларитромицин, галофантрин, галоперидол, метадон, моксифлоксацин или пимозид (см. раздел 5.2.).

Следует избегать одновременного применения препарата Сцембликс в дозе 200 мг два раза в сутки с лекарственными средствами, вызывающими желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. раздел 5.2).

Взаимодействие лекарственного препарата с пищей

При приеме с пищей биодоступность асциминиба снижается (см. разделы 4.2. и раздел 5.2.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Отсутствие беременности у женщин, способных к деторождению, должно быть подтверждено до начала лечения препаратом Сцембликс.

Сексуально активные женщины, способные к деторождению, должны использовать эффективные методы контрацепции (при использовании которых шанс наступления беременности составляет менее 1%) во время лечения препаратом Сцембликс и в течение как минимум 3 дней после приема последней дозы.

Беременность

На основании данных исследований на животных препарат Сцембликс может оказывать вредное воздействие на плод при применении женщинами во время беременности. Адекватные и надлежащим образом контролируемые исследования у беременных женщин, позволяющие определить риск, связанный с препаратом, отсутствуют.

Исследования репродуктивной токсичности в биологических моделях беременных крыс и кроликов показали, что пероральное введение асциминиба во время органогенеза вызывает эмбриотоксичность, фетотоксичность и тератогенность (см. раздел 5.3.).

Беременным женщинам и женщинам, способным к деторождению, следует сообщить о потенциальном риске для плода при использовании препарата Сцембликс во время беременности или наступлении беременности пациентки во время терапии препаратом Сцембликс (см. раздел 4.4.).

Лактация

Неизвестно, поступает ли асциминиб в грудное молоко после приема препарата Сцембликс. Данные о влиянии асциминиба на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, или на выработку грудного молока отсутствуют.

Из-за возможности развития серьезных нежелательных реакций на лекарственные препараты у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, кормление грудью не рекомендуется во время лечения препаратом Сцембликс и в течение по меньшей мере 3 дней после приема последней дозы.

Фертильность

Данные о влиянии препарата Сцембликс на фертильность человека отсутствуют.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

В исследовании фертильности у крыс асциминиб не влиял на репродуктивную функцию самцов и самок. Незначительное влияние на подвижность и количество сперматозоидов наблюдалось у самцов при уровнях дозы 200 мг/кг/сут, обеспечивающих значения AUC, в 19, 13 или 2 раза выше таковых у животных, получавших препарат в дозах 40 мг два раза в сутки, 80 мг один раз в сутки или 200 мг два раза в сутки, соответственно.

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

Асциминиб не оказывает никакого влияния или оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем и механизмами. Однако рекомендуется, чтобы пациенты, испытывающие головокружение, усталость или другие нежелательные эффекты, потенциально влияющие на способность безопасно управлять автомобилем или пользоваться механизмами, воздерживались от этих действий до тех пор, пока нежелательные эффекты сохраняются (см. раздел 4.8.).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Общий профиль безопасности препарата Сцембликс был оценен у 356 пациентов с Ph+ ХМЛ в хронической фазе (ХФ) и фазе акселерации (ФА), получавших препарат Сцембликс в качестве монотерапии. Он основан на популяции для оценки безопасности в опорном исследовании фазы III A2301 (ASCEMBL) (пациенты с Ph+ ХМЛ-ХФ, N = 156) и исследовании фазы I X2101, включавшей пациентов с:

- Ph+ ХМЛ-ХФ (N = 115),
- Ph+ ХМЛ-ХФ с мутацией T315I (N=70),
- Ph+ ХМЛ-ФА (N=15).

В популяцию для оценки безопасности (N = 356) входили пациенты, получавшие препарат Сцембликс в дозах от 10 до 200 мг два раза в сутки и от 80 до 200 мг один раз в сутки. В объединенной популяции медиана продолжительности применения препарата составила 116 недель (диапазон: от 0,1 до 342 недель).

Наиболее частыми нежелательными реакциями любой степени (частота ≥20%) у пациентов, получавших препарат Сцембликс, были костно-мышечная боль (37,1%), инфекции верхних

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

дыхательных путей (28,1%), тромбоцитопения (27,5%), общая слабость (27,2%), головная боль (24,2%), артралгия (21,6%), повышение уровня ферментов поджелудочной железы (21,3%), боль в животе (21,3 %), диарея (20,5 %) и тошнота (20,2%). Наиболее частыми нежелательными реакциями ≥3-й степени (частота ≥5%) у пациентов, получавших препарат Сцембликс, были тромбоцитопения (18,5%), нейтропения (15,7%), повышение уровня ферментов поджелудочной железы (12,4%), артериальная гипертензия (8,7%) и анемия (5,3%).

Серьезные нежелательные реакции были зарегистрированы у 12,4% пациентов, получавших препарат Сцембликс. Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями (частота ≥1%) были плевральный выпот (2,5%), инфекции нижних дыхательных путей (2,2%), тромбоцитопения (1,7%), лихорадка (1,4%), панкреатит (1,1%), неинфекционные заболевания, некардиальная боль в груди (1,1%) и рвота (1,1%).

На основании результатов анализа «объем применения-безопасность», прогнозируемый профиль безопасности препарата Сцембликс при применении в дозе 80 мг один раз в сутки схож с таковым у дозы 40 мг два раза в сутки.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции из клинических исследований (таблица 3 и таблица 4), перечислены по системно-органным классам MedDRA. В каждом системно-органном классе нежелательные лекарственные реакции упорядочены по убыванию частоты. Внутри каждой группы по частоте нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их серьезности. Кроме того, каждой нежелательной лекарственной реакции присвоена категория частоты, которая определяется на основании следующей классификации (CIOMS III): очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); редко (≥1/10 000 до <1/1000); очень редко (<1/10 000).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

Таблица 3 Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении препарата Сцембликс в клинических исследованиях

Нежелательные реакции	Сцембликс 40 мг 2 р/сут[1] N = 156 n (%) Любой степени	Бозутиниб 500 мг 1р/сут[2] N = 76 n (%) Любой степени	Сцембликс 40 мг 2 р/сут[1] N = 156 n (%) ≥ 3 степени	Бозутиниб 500 мг 1р/сут[2] N = 76 n (%) ≥ 3 степени	Популяция для оценки безопасности препарата Сцембликс[3] N = 356 (%) Любой степени	Категория частоты[3] N = 356 Любой степени
Инфекции и инвазии						
Инфекция верхних дыхательных путей[4]	38 (24,4)	7 (9,2)	1 (0,6)	0	100 (28,1)	Очень часто
Инфекция нижних дыхательных путей[5]	6 (3,8)	2 (2,6)	1 (0,6)	0	26 (7,3)	Часто
Грипп	5 (3,2)	2 (2,6)	0	0	15 (4,2)	Часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы						
Тромбоцитопения[6]	46 (29,5)	15 (19,7)	35 (22,4)	7 (9,2)	98 (27,5)	Очень часто
Нейтропения[7]	36 (23,1)	16 (21,1)	29 (18,6)	11 (14,5)	69 (19,4)	Очень часто
Анемия[8]	16 (10,3)	7 (9,2)	2 (1,3)	3 (3,9)	46 (12,9)	Очень часто
Фебрильная нейтропения	1 (0,6)	0	1 (0,6)	0	3 (0,8)	Нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы						
Гиперчувствительность	0	1 (0,3)	0	0	1 (0,3)	Нечасто
Нарушения метаболизма и питания						
Дислипидемия[9]	9 (5,8)	2 (2,6)	4 (2,6)	0	37 (10,4)	Очень часто
Снижение аппетита	8 (5,1)	6 (7,9)	0	0	25 (7)	Часто
Нарушения со стороны нервной системы						
Головная боль	31 (19,9)	12 (15,8)	3 (1,9)	0	86 (24,2)	Очень часто
Головокружение	11 (7,1)	2 (2,6)	0	0	40 (11,2)	Очень часто
Нарушения со стороны органа зрения						

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

Нежелательные реакции	**Сцембликс 40 мг 2 р/сут[1] N = 156 n (%) Любой степени**	**Бозутиниб 500 мг 1р/сут[2] N = 76 n (%) Любой степени**	**Сцембликс 40 мг 2 р/сут[1] N = 156 n (%) ≥ 3 степени**	**Бозутиниб 500 мг 1р/сут[2] N = 76 n (%) ≥ 3 степени**	**Популяция для оценки безопасности препарата Сцембликс[3] N = 356 (%) Любой степени**	**Категория частоты[3] N = 356 Любой степени**
Нечеткость зрения	4 (2,6)	0	0	0	17 (4,8)	Часто
Сухость глаз	3 (1,9)	2 (2,6)	0	0	19 (5,3)	Часто
Нарушения со стороны сердца						
Сердцебиение	4 (2,6)	0	0	0	15 (4,2)	Часто
Нарушения со стороны сосудов						
Гипертензия[10]	21 (13,5)	4 (5,3)	10 (6,4)	3 (3,9)	66 (18,5)	Очень часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения						
Кашель	13 (8,3)	5 (6,6)	0	0	45 (12,6)	Очень часто
Плевральный выпот	2 (1,3)	3 (3,9)	0	2 (2,6)	16 (4,5)	Часто
Одышка	8 (5,1)	4 (5,3)	0	0	33 (9,3)	Часто
Боль в груди некардиального происхождения	8 (5,1)	1 (1,3)	2 (1,3)	0	26 (7,3)	Часто
Желудочно-кишечные нарушения						
Повышение уровня ферментов поджелудочной железы[11]	13 (8,3)	7 (9,2)	6 (3,8)	4 (5,3)	76 (21,3)	Очень часто
Рвота	12 (7,7)	20 (26,3)	2 (1,3)	0	56 (15,7)	Очень часто
Диарея	20 (12,8)	55 (72,4)	0	8 (10,5)	73 (20,5)	Очень часто
Тошнота	18 (11,5)	35 (46,1)	1 (0,6)	0	72 (20,2)	Очень часто
Боль в животе[12]	20 (12,8)	17 (22,4)	0	2 (2,6)	76 (21,3)	Очень часто
Панкреатит[13]	0	0	0	0	9 (2,5)	Часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

Нежелательные реакции	**Сцемблик 40 мг 2 р/сут[1] N = 156 n (%) Любой степени**	**Бозутиниб 500 мг 1р/сут[2] N = 76 n (%) Любой степени**	**Сцемблик 40 мг 2 р/сут[1] N = 156 n (%) ≥ 3 степени**	**Бозутиниб 500 мг 1р/сут[2] N = 76 n (%) ≥ 3 степени**	**Популяция для оценки безопасности препарата Сцембликс[3] N = 356 (%) Любой степени**	**Категория частоты[3] N = 356 Любой степени**
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей						
Повышение уровня печеночных ферментов[14]	11 (7,1)	25 (32,9)	3 (1,9)	13 (17,1)	52 (14,6)	Очень часто
Повышение уровня билирубина в крови[15]	4 (2,6)	1 (1,3)	0	0	14 (3,9)	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей						
Сыпь[16]	22 (14,1)	19 (25)	0	4 (5,3)	70 (19,7)	Очень часто
Крапивница	2 (1,3)	2 (2,6)	0	0	12 (3,4)	Часто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани						
Боль в костях и мышцах[17]	32 (20,5)	12 (15,8)	2 (1,3)	1 (1,3)	132 (37,1)	Очень часто
Артралгия	20 (12,8)	3 (3,9)	1 (0,6)	0	77 (21,6)	Очень часто
Общие нарушения и реакции в месте введения						
Усталость[18]	31(19,9)	8 (10,5)	1 (0,6)	1 (1,3)	97 (27,2)	Очень часто
Зуд	8 (5,1)	5 (6,6)	0	1 (1,3)	44 (12,4)	Очень часто
Лихорадка[19]	6 (3,8)	7 (9,2)	2 (1,3)	1 (1,3)	33 (9,3)	Часто
Отек[20]	12 (7,7)	2 (2,6)	0	0	35 (9,8)	Часто
Лабораторные и инструментальные данные						
Повышение уровня креатинфосфокиназы в крови	4 (2,6)	3 (3,9)	3 (1,9)	1 (1,3)	13 (3,7)	Часто
Удлинение интервала QT на электрокардиограмме	2 (1,3)	0	1 (0,6)	0	3 (0,8)	Нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

Нежелательные реакции	**Сцемблик 40 мг 2 р/сут[1] N = 156 n (%) Любой степени**	**Бозутиниб 500 мг 1р/сут[2] N = 76 n (%) Любой степени**	**Сцемблик 40 мг 2 р/сут[1] N = 156 n (%) ≥ 3 степени**	**Бозутиниб 500 мг 1р/сут[2] N = 76 n (%) ≥ 3 степени**	**Популяция для оценки безопасности препарата Сцемблик[3] N = 356 (%) Любой степени**	**Категория частоты[3] N = 356 Любой степени**

[1]Медиана продолжительности применения препарата Сцемблик: 103 недель (диапазон: от 0,1 до 201 недель), лечение продолжают получать 53,5% пациентов [Обновление SCS 2.1.1.2, таблица 2-3].
[2]Медиана продолжительности применения бозутиниба: 31 недель (диапазон: от 1 до 188 недель), лечение продолжают получать 19,7% пациентов [Обновление SCS 2.1.1.2, таблица 2-3].
[3]Частота основана на реакциях любой степени, возникших при применении препарата Сцемблик, в популяции для оценки безопасности (A2301 и X2101) для (N = 356).
[4]Инфекции верхних дыхательных путей включают: инфекцию верхних дыхательных путей, назофарингит, фарингит и ринит;
[5]Инфекции нижних дыхательных путей включают пневмонию, бронхит и трахеобронхит;
[6]Тромбоцитопения включает: тромбоцитопению и снижение количества тромбоцитов;
[7]Нейтропения включает: нейтропению и снижение количества нейтрофилов;
[8]Анемия включает: анемию, снижение уровня гемоглобина, и нормоцитарную анемию;
[9]Дислипидемия включает: гипертриглицеридемию, повышение уровня холестерина в крови, гиперхолестеринемию, повышение уровня триглицеридов в крови, гиперлипидемию и дислипидемию;
[10]Гипертензия включает: гипертензию и повышение артериального давления;
[11]Повышение активности ферментов поджелудочной железы включает: повышение уровня липазы, повышение уровня амилазы и гиперлипаземию;
[12]Боль в животе включает: боль в животе и боль в верхних отделах живота.
[13]Панкреатит включает: панкреатит и острый панкреатит;
[14]Повышение активности печеночных ферментов включает: повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы и повышение уровня трансаминаз;
[15]Повышение уровня билирубина в крови включает: повышение уровня билирубина в крови, повышение уровня конъюгированного билирубина и гипербилирубинемию;
[16]Сыпь включает: сыпь и макуло-папулезную сыпь;
[17]Костно-мышечная боль включает: боль в конечностях, боль в спине, миалгию, боль в костях, костно-мышечную боль, боль в шее, костно-мышечную боль в груди, и костно-мышечный дискомфорт;
[18]Общая слабость включает: общую слабость и астению;
[19]Лихорадка включает: лихорадку и повышение температуры тела;
[20]Отек включает: отек и периферический отек.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

Снижение уровня фосфатов было зарегистрировано как лабораторное отклонение у 17,9% (любой степени) и 6,4% (3/4-й степени) из 156 пациентов, получавших препарат Сцембликс в дозе 40 мг два раза в сутки.

Таблица 4 Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении препарата Сцембликс у пациентов с Ph+ ХМЛ-ХФ с мутацией T315I (исследование X2101)

Нежелательные реакции	**Сцембликс 200 мг 2 р/сут N= 48 n (%) Любой степени**	**Сцембликс 200 мг 2 р/сут N = 48 n (%) ≥ 3 степени**
Инфекции и инвазии		
Инфекция верхних дыхательных путей[1]	6 (12,5)	0
Инфекция нижних дыхательных путей[2]	4 (8,3)	2 (4,2)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
Тромбоцитопения[3]	9 (18,8)	8 (16,7)
Нейтропения[4]	7 (14,6)	6 (12,5)
Анемия[5]	5 (10,4)	3 (6,3)
Нарушения метаболизма и питания		
Дислипидемия[6]	2 (4,2)	1 (2,1)
Снижение аппетита	2 (4,2)	0
Нарушения со стороны нервной системы		
Головная боль	8 (16,7)	1 (2,1)
Головокружение	3 (6,3)	0
Нарушения со стороны органа зрения		
Нечеткость зрения	1 (2,1)	0
Сухость глаз	2 (4,2)	0
Нарушения со стороны сердца		
Сердцебиение	2 (4,2)	0
Нарушения со стороны сосудов		
Гипертензия[8]	5 (10,4)	3 (6,3)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Кашель	7 (14,6)	0

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

Нежелательные реакции	**Сцембликс 200 мг 2 р/сут N= 48 n (%) Любой степени**	**Сцембликс 200 мг 2 р/сут N = 48 n (%) ≥ 3 степени**
Одышка	3 (6,3)	0
Боль в груди некардиального происхождения	3 (6,3)	1 (2,1)
Плевральный выпот	1 (2,1)	1 (2,1)
Желудочно-кишечные нарушения		
Повышение уровня ферментов поджелудочной железы[8]	15 (31,3)	11 (22,9)
Тошнота	13 (27,1)	0
Диарея	10 (20,8)	1 (2,1)
Рвота	9 (18,8)	3 (6,3)
Боль в животе[9]	7 (14,6)	3 (6,3)
Панкреатит[10]	1 (2,1)	0
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		
Повышение уровня печеночных ферментов[11]	9 (18,8)	4 (8,3)
Повышение уровня билирубина в крови[12]	3 (6,3)	0
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Сыпь[13]	7 (14,6)	0
Крапивница	1 (2,1)	0
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		
Костно-мышечная боль[14]	18 (37,5)	1 (2,1)
Артралгия	8 (16,7)	0
Общие нарушения и реакции в месте введения		
Общая слабость[15]	15 (31,3)	1 (2,1)
Зуд	6 (12,5)	0
Отек[16]	5 (10,4)	2 (4,2)
Гипертермия[17]	4 (8,3)	0

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

Нежелательные реакции	**Сцембликс 200 мг 2 р/сут N= 48 n (%) Любой степени**	**Сцембликс 200 мг 2 р/сут N = 48 n (%) ≥ 3 степени**
Лабораторные и инструментальные данные		
Повышение уровня креатинфосфокиназы в крови	2 (4,2)	0

[1]Инфекции верхних дыхательных путей включают: инфекцию верхних дыхательных путей, назофарингит, фарингит и ринит;
[2]Инфекции нижних дыхательных путей включают пневмонию, бронхит и трахеобронхит;
[3]Тромбоцитопения включает: тромбоцитопению и снижение количества тромбоцитов;
[4]Нейтропения включает: нейтропению и снижение количества нейтрофилов;
[5]Анемия включает: анемию, снижение уровня гемоглобина, нормоцитарную анемию;
[6]Дислипидемия включает: гипертриглицеридемию, повышение уровня холестерина в крови, гиперхолестеринемию, повышение уровня триглицеридов в крови, гиперлипидемию и дислипидемию;
[7]Гипертензия включает: гипертензию и повышение артериального давления;
[8]Повышение активности ферментов поджелудочной железы включает: повышение уровня липазы, повышение уровня амилазы и гиперлипаземию;
[9]Боль в животе включает: боль в животе и боль в верхних отделах живота. [10]Панкреатит включает: панкреатит и острый панкреатит;
[11]Повышение активности печеночных ферментов включает: повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы и повышение уровня трансаминаз;
[12]Повышение уровня билирубина в крови включает: повышение уровня билирубина в крови, повышение уровня конъюгированного билирубина и гипербилирубинемию;
[13]Сыпь включает: сыпь и макуло-папулезную сыпь;
[14]Костно-мышечная боль включает: боль в конечностях, боль в спине, миалгию, боль в костях, костно-мышечную боль, боль в шее, костно-мышечную боль в груди, костно-мышечный дискомфорт;
[15]Общая слабость включает: общую слабость и астению;
[16]Отек включает: отек и периферический отек;
[17]Лихорадка включает: лихорадку и повышение температуры тела.

Снижение уровня фосфатов было зарегистрировано как лабораторное отклонение у 45,8% (любой степени) и 6,3% (3/4-й степени) из 48 пациентов, получавших препарат Сцембликс в дозе 200 мг два раза в сутки.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

Описание отдельных нежелательных реакций

Миелосупрессия

Тромбоцитопения возникла у 98 из 356 (27,5%) пациентов, получавших препарат Сцембликс, причем реакции 3 и 4-й степени были зарегистрированы у 24 (6,7%) и 42 (11,8%) пациентов, соответственно. Среди пациентов с тромбоцитопенией ≥ 3-й степени медиана времени до первого возникновения реакций составила 6 недель (диапазон: от 0,1 до 64 недель) при медиане продолжительности любой возникшей реакции 1,71 недели (95% ДИ, диапазон: от 1,43 до 2 недель). Из 98 пациентов с тромбоцитопенией 7 (2%) полностью прекратили прием препарата Сцембликс, в то время как терапия препаратом Сцембликс была временно приостановлена у 45 (12,6%) пациентов из-за нежелательной реакции.

Нейтропения возникла у 69 из 356 (19,4%) пациентов, получавших препарат Сцембликс, причем реакции 3 и 4-й степени были зарегистрированы у 26 (7,3%) и 30 (8,4%) пациентов, соответственно. Среди пациентов с нейтропенией ≥ 3-й степени медиана времени до первого возникновения реакций составила 6 недель (диапазон: от 0,1 до 180 недель) при медиане продолжительности любой возникшей реакции 1,79 недели (95% ДИ, диапазон: от 1,29 до 2 недель). Из 69 пациентов с нейтропенией 4 (1,1%) полностью прекратили прием препарата Сцембликс, в то время как терапия препаратом Сцембликс была временно приостановлена у 34 (9,6%) пациентов из-за нежелательной лекарственной реакции.

Анемия развилась у 46 из 356 (12,9%) пациентов, получавших препарат Сцембликс, причем реакции 3-й степени были зарегистрированы у 19 (5,3%) пациентов. Среди пациентов с анемией ≥ 3-й степени медиана времени до первого возникновения реакций составила 30 недель (диапазон: от 0,4 до 207 недель) при медиане продолжительности любой возникшей реакции 0,9 недели (95% ДИ, диапазон: от 0,43 до 2,14 недели). Из 46 пациентов с анемией терапия препаратом Сцембликс была временно приостановлена у 2 (0,6%) пациентов из-за нежелательной лекарственной реакции.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03, +7 (499) 578-02-20

Факс: + 7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

Министерство Здравоохранения Республики Беларусь,

Республиканское Унитарное Предприятие «Центр Экспертиз и Испытаний в Здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон отдела фармаконадзора/факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000 г. Астана, ул. А.Иманова, 13, 4 этаж

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz , vigilance@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

4.9. Передозировка

Имеется лишь небольшой опыт по передозировке препаратом Сцембликс. В клинических исследованиях препарат Сцембликс использовали в дозах до 280 мг два раза в сутки без признаков повышения токсичности. Во всех случаях подозрения на передозировку необходимо начать общие поддерживающие мероприятия и назначить симптоматическую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы тирозинкиназы BCR-ABL.

Код АТХ: L01EA06

Механизм действия

Асциминиб является мощным пероральным ингибитором тирозинкиназы ABL/BCR-ABL1. Асциминиб ингибирует киназную активность ABL1 гибридного белка BCR-ABL1, специфически воздействуя на миристоильный карман ABL.

Фармакодинамические эффекты

В условиях *in vitro* асциминиб подавляет тирозинкиназную активность ABL1 при средних значениях IC_{50} менее 3 нмоль. В опухолевых клетках, полученных от пациентов, асциминиб специфически подавляет пролиферацию клеток, содержащих BCR-ABL1, при значениях IC_{50} от 1 до 25 нмоль. В клетках экспрессирующих дикий ген BCR-ABL1 или мутацию T315I, асциминиб подавляет рост клеток при средних значениях IC_{50} 0,61 ± 0,21 и 7,64 ± 3,22 нмоль, соответственно.

В мышиных моделях ксенотрансплантата ХМЛ асциминиб дозозависимым образом подавлял рост опухолей, содержащих либо дикий тип гена, либо мутацию T315I BCR-ABL1, при этом регрессия опухоли отмечалась при дозах выше 7,5 мг/кг или 30 мг/кг два раза в сутки, соответственно.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

Влияние на электрофизиологию сердца

Применение препарата Сцембликс связано с зависимым от экспозиции удлинением интервала QT. Корреляцию между концентрацией асциминиба и предполагаемым максимальным средним изменением интервала QT от исходного уровня с коррекцией по формуле Фредерика (ΔQTcF) оценивали у 239 пациентов с Ph+ ХМЛ или Ph+ острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), получавших препарат Сцембликс в дозах от 10 до 280 мг два раза в сутки и от 80 до 200 мг один раз в сутки. Расчетное среднее значение ΔQTcF составило 3,35 мс (верхняя граница 90% ДИ: 4,43 мс) при применении препарата Сцембликс в дозе 40 мг два раза в сутки, 3,64 мс (верхняя граница 90% ДИ: 4,68 мс) в дозе 80 мг один раз в сутки и 5,37 мс (верхняя граница 90% доверительного интервала: 6,77 мс) в дозе 200 мг два раза в сутки.

<u>Клиническая эффективность и безопасность</u>

Ph+ ХМЛ-ХФ

Клиническая эффективность и безопасность применения препарата Сцембликс у пациентов с положительным по филадельфийской хромосоме миелоидным лейкозом в хронической фазе (Ph+ ХМЛ-ХФ), ранее получавших два или более ингибитора тирозинкиназы, были продемонстрированы в многоцентровом рандомизированном исследовании с активным контролем и открытом исследовании фазы III ASCEMBL.

В этом исследовании в общей сложности 233 пациента были рандомизированы в соотношении 2:1 со стратификацией на основании статуса большого цитогенетического ответа (БЦО) на исходном уровне для получения либо препарата Сцембликс 40 мг два раза в сутки (N = 157), либо бозутиниба в дозе 500 мг один раз в сутки (N = 76). Пациенты продолжали лечение до развития неприемлемой токсичности или регистрации терапевтической неудачи.

В популяции пациентов с Ph+ ХМЛ-ХФ 51,5% были женщинами, а 48,5% мужчинами; медиана возраста составила 52 года (диапазон: от 19 до 83 лет). Из 233 пациентов 18,9% были в возрасте 65 лет и старше, а 2,6% – в возрасте 75 лет и старше. Пациенты принадлежали к европеоидной расе (74,7%), монголоидной расе (14,2%) и негроидной расе (4,3%). Из 233 пациентов у 80,7% и 18% общее состояние по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG) было 0 или 1, соответственно. Пациенты, которые

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

ранее получили 2, 3, 4, 5 или более линии предшествующей терапии ИТК, составляли 48,1%, 31,3%, 14,6% и 6%, соответственно. Медиана продолжительности лечения составила 103 недель (диапазон: от 0,1 до 201 недель) у пациентов, получавших препарат Сцембликс, и 31 неделя (диапазон: от 1 до 188 недель) у пациентов, получавших бозутиниб.

Первичной конечной точкой исследования была частота большого молекулярного ответа (БМО) через 24 недели и ключевой дополнительной конечной точкой — частота достижения БМО через 96 недель. БМО определяется как соотношение BCR-ABL1 ≤0,1% по международной шкале [IS]. Вторичной конечной точкой была частота полного цитогенетического ответа (ПЦО) через 24 и 96 недели, определяемого как отсутствие метафаз в костном мозге при оценке по меньшей мере 20 метафаз.

Основные результаты оценки эффективности в исследовании ASCEMBL резюмированы в таблице 5.

Таблица 5 Результаты оценки эффективности у пациентов с Ph+ ХМЛ-ХФ, ранее получавших два или более ингибиторов тирозинкиназы (ASCEMBL) [5,7]

	Сцембликс 40 мг два раза в сутки	**Бозутиниб 500 мг один раз в сутки**	**Различие (95% ДИ)**	**Значение p**
Частота БМО, % (95% ДИ) через 24 недели	**N = 157** 25,48 (18,87, 33,04)	**N = 76** 13,16 (6,49, 22,87)	12,24[1] (2,19, 22,30)	0,029[2]
Частота БМО, % (95% ДИ) через 96 недели	37,58 (29,99, 45,65)	15,79 (8,43, 25,96)	21,74[1] (10,53, 32,95)	0,001[2]
Частота ПЦО, % (95% ДИ) через 24 недели	**N = 103**[3] 40,78 (31,20, 50,9)	**N = 62**[3] 24,19 (14,22, 36,74)	17,3 (3,62, 30,99)	0,019[2,4]
Частота ПЦО, % (95% ДИ) через 96 недели	39,81 (30,29, 49,92)	16,13 (8,02, 27,67)	23,87[1] (10,3, 37,43)	0,001[2,4]

[1]При коррекции на основании статуса большого цитогенетического ответа на исходном уровне
[2]Двусторонний тест Кохрана-Мантеля-Гензеля со стратификацией на основании статуса большого цитогенетического ответа на исходном уровне
[3]Анализ ПЦО, основанный на пациентах с отсутствием ПЦО на исходном уровне
[4]Номинальное значение p

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

Согласно результатам анализа «экспозиция-ответ» прогнозируемая частота БМО через 24 недели в группе применения препарата Сцембликс в дозе 80 мг один раз в сутки была сопоставима с частотой БМО через 24 недели в исследовании ASCEMBL при использовании препарата Сцембликс в дозе 40 мг два раза в сутки.

В исследовании ASCEMBL у 12,7% пациентов, получавших препарат Сцембликс, и у 13,2% пациентов, получавших бозутиниб, на исходном уровне определялась одна или несколько мутаций BCR-ABL1. БМО через 24 недели был достигнут у 35,3% и 24,8% пациентов, получавших препарат Сцембликс, с наличием или отсутствием какой-либо мутации в гене BCR-ABL1 на исходном уровне, соответственно. БМО через 24 недели был достигнут у 25% и 11,1% пациентов, получавших бозутиниб, с наличием или отсутствием какой-либо мутации на исходном уровне, соответственно. Частота БМО на неделе 24 у пациентов, у которых рандомизированная терапия являлась третьей, четвертой, пятой или последующей линией применения ИТК, составила 29,3%, 25% и 16,1% в группе препарата Сцембликс и 20%, 13,8% и 0% у пациентов в группе бозутиниба, соответственно.

Частота БМО на неделе 48 составила 29,3% (95% ДИ: 22,32, 37,08) у пациентов, получавших препарат Сцембликс, и 13,2% (95% ДИ: 6,49, 22,87) у пациентов, получавших бозутиниб. Согласно оценке Каплана-Мейера, доля пациентов группы препарата Сцембликс, у которых БМО сохранялся в течение не менее 72 недель, составила 96,7% (95% ДИ: 87,4, 99,2).

Ph+ ХМЛ-ХФ с мутацией T315I

Клиническую эффективность и безопасность препарата Сцембликс у пациентов с Ph+ ХМЛ-ХФ с мутацией T315I оценивали в многоцентровом открытом исследовании фазы I первого применения у человека X2101.

В этом исследовании в общей сложности 185 пациентов с Ph+ ХМЛ-ХФ с отсутствием (N = 115) или наличием (N = 70) мутации T315I получали препарат Сцембликс в дозах от 10 до 200 мг два раза в сутки или от 80 до 200 мг один раз в сутки. Среди них 48 пациентов с Ph+ ХМЛ-ХФ с мутацией T315I получали препарат Сцембликс в дозе 200 мг два раза в сутки. Пациенты продолжали лечение до развития неприемлемой токсичности или регистрации терапевтической неудачи.

В популяции пациентов с Ph+ ХМЛ-ХФ с мутацией T315I, которые получали препарат Сцембликс в дозе 200 мг два раза в сутки, 77,1% были мужчинами, а 22,9% женщинами;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

медиана возраста составляла 56,5 лет (диапазон: от 26 до 86 лет). Из 48 пациентов 33,3% были в возрасте 65 лет и старше, а 8,3% – в возрасте 75 лет и старше. Пациенты принадлежали к европеоидной расе (47,9%), монголоидной расе (25%) и негроидной расе (2,1%). У 75% и 25% пациентов общее состояние по шкале ECOG было 0 или 1, соответственно. Пациенты, которые ранее получили 1, 2, 3, 4 и 5 или более линии предшествующей терапии ИТК, составляли 16,7%, 31,3%, 35,4%, 14,6% и 2,1%, соответственно. Медиана продолжительности лечения составила 108 недель (диапазон: от 2 до 215 недель).

БМО на неделе 24 был достигнут у 42,2% подлежащих оценке пациентов (N = 45), которые получали препарат Сцембликс (95% ДИ: 27,7-57,8%).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Асциминиб быстро всасывается, при этом максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 2–3 часа после перорального приема, независимо от дозы. Среднее геометрическое значение (geoCV%) C_{max} в равновесном состоянии составляет 1781 нг/мл (23%) и 793 нг/мл (49%) после приема препарата Сцембликс в дозе 80 мг один раз в сутки и 40 мг два раза в сутки, соответственно. Среднее геометрическое значение (geoCV%) C_{max} в равновесном состоянии составляет 5642 нг/мл (40%) после приема препарата Сцембликс в дозе 200 мг два раза в сутки. Среднее геометрическое значение (geoCV%) AUC_{tau} составляет 5262 нг*ч/мл (48%) после приема препарата Сцембликс в дозе 40 мг два раза в сутки.

Данные, полученные в моделях ФКОФ, позволяют предположить, что абсорбция асциминиба составляет приблизительно 100%, а биодоступность - приблизительно 73%.

Биодоступность асциминиба может быть снижена при одновременном применении пероральных лекарственных средств, содержащих гидроксипропил-β-циклодекстрин в качестве вспомогательного вещества. Одновременное применение многократных доз итраконазола, содержащего гидроксипропил-β-циклодекстрин, в суммарной дозе 8 г на 40 мг асциминиба, снижает AUC_{inf} асциминиба на 40,2% у здоровых добровольцев.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

Влияние пищи

Прием пищи снижает биодоступность асциминиба, при этом еда с высоким содержанием жиров оказывает большее влияние на фармакокинетику асциминиба, чем еда с низким содержанием жиров. AUC асциминиба снижается на 62,3% при приеме пищи с высоким содержанием жиров и на 30% при приеме пищи с низким содержанием жиров по сравнению с применением препарата натощак, независимо от дозы (см. разделы 4.2. и раздел 4.5.).

Распределение

Согласно данным анализа популяционной фармакокинетики, кажущийся объем распределения асциминиба в равновесном состоянии составляет 111 л. Асциминиб распределяется главным образом в плазме со средним соотношением концентрации в крови к концентрации в плазме 0,58, независимо от дозы. Асциминиб на 97,3% связывается с белками плазмы человека, независимо от дозы.

Биотрансформация

Асциминиб метаболизируется преимущественно посредством опосредованного изофермента CYP3A4 окисления (36%), опосредованного UGT2B7 и UGT2B17 глюкуронирования (13,3% и 7,8%, соответственно). Данные, полученные в моделях ФКОФ, позволяют предположить, что секреция асциминиба с желчью посредством BCRP составляет 31,1% от его общего системного клиренса. Асциминиб является основным циркулирующим компонентом плазмы (92,7% от введенной дозы).

Элиминация

Асциминиб выводится преимущественно с калом и в незначительной степени через почки. После перорального приема здоровыми добровольцами однократной дозы 80 мг [14C]-меченного асциминиба 80% и 11% дозы асциминиба было обнаружено в кале и моче, соответственно. При выведении с калом асциминиб в неизмененном виде составляет 56,7% введенной дозы.

На основании данных анализа популяционной фармакокинетики общий пероральный клиренс (CL/F) асциминиба составляет 6,31 л/час. Конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) асциминиба составляет от 7 до 15 часов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

Линейность/нелинейность

Асциминиб демонстрирует небольшое сверхпропорциональное увеличение экспозиции (AUC и C_{max}) в диапазоне доз от 10 до 200 мг, принимаемых один или два раза в сутки. Среднее геометрическое соотношение коэффициента накопления выше примерно в 2 раза, независимо от дозы. Равновесное состояние достигаются в течение 3 дней при применении препарата в дозе 40 мг два раза в сутки.

Оценка потенциала лекарственного взаимодействия *in vitro*

Ферменты CYP450 и UGT

В условиях *in vitro* асциминиб обратимо ингибирует изоферменты CYP3A4/5, CYP2C9 и UGT1A1 при концентрациях в плазме, достигаемых при применении препарата в общей суточной дозе 80 мг. Кроме того, асциминиб обратимо ингибирует изоферменты CYP2C8 и CYP2C19 при концентрациях в плазме, достигаемых при применении препарата в дозе 200 мг два раза в сутки.

Транспортеры

Асциминиб является субстратом BCRP и P-gp. Асциминиб ингибирует BCRP, P-gp, OATP1B1, OATP1B3 и OCT1 при значениях Ki 24,3, 21,7, 2,46, 1,92 и 3,41 мкмоль, соответственно. На основании данных, полученных в моделях ФКОФ, асциминиб увеличивает экспозицию субстратов OATP1B и BCRP (см. раздел 4.5). Основываясь на моделях ФКОФ, клинически значимого взаимодействия с субстратами P-gp не ожидается, тогда как для субстратов OCT1 нет данных по клинически значимому взаимодействию OCT1 и Сцембликса в дозе 200мг два раза в сутки.

Множественные пути

Асциминиб метаболизируется посредством нескольких путей, включая ферменты CYP3A4, UGT2B7 и UGT2B17, а также желчь, секретируемую транспортером BCRP.

Лекарственные препараты, ингибирующие или индуцирующие множественные метаболические пути, могут влиять на экспозицию препарата Сцембликс.

Асциминиб ингибирует несколько метаболических путей, включая CYP3A4, CYP2C9, OATP1B, P-gp и BCRP. Препарат Сцембликс может увеличивать экспозицию лекарственных препаратов, которые являются субстратами этих путей.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (65 лет или старше)

В исследовании ASCEMBL 44 из 233 (18,9%) пациентов были в возрасте 65 лет и старше, а 6 (2,6%) – в возрасте 75 лет и старше. В исследовании X2101 16 из 48 (33,3%) пациентов были в возрасте 65 лет и старше, в то время как 4 (8,3%) – в возрасте 75 лет и старше.

Никаких общих различий в безопасности или эффективности препарата Сцембликс между пациентами в возрасте 65 лет и старше и более молодыми пациентами не наблюдалось. Для оценки различий в безопасности или эффективности применения у пациентов в возрасте 75 лет и старше количество участников было недостаточным.

Пол/расовая принадлежность/масса тела

Системная экспозиция асциминиба не зависит от пола, расовой принадлежности или массы тела в какой-либо клинически значимой степени.

Нарушение функции почек

Было проведено специальное исследование применения при нарушении функции почек, включившее 6 пациентов с нормальной функцией почек (абсолютная скорость клубочковой фильтрации [аСКФ] ≥90 мл/мин) и 8 пациентов с тяжелым нарушением функции почек, не требующим диализа (аСКФ от 15 до <30 мл/мин). Значения AUC_{inf} и C_{max} асциминиба увеличивались на 56% и 8%, соответственно, у пациентов с тяжелым нарушением функции почек по сравнению с участниками с нормальной функцией почек после перорального приема однократной дозы препарата Сцембликс 40 мг (см. раздел 4.2.).

Результаты анализа в модели популяционной фармакокинетики свидетельствуют об увеличении медианы $AUC_{0\text{-}24ч}$ асциминиба в равновесном состоянии на 11,5% у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

Нарушение функции печени

Было проведено специальное исследование применения препарата при нарушении функции печени, включившее 8 участников с нормальной функцией печени, нарушением функции печени легкой степени (класс А по шкале Чайлда-Пью с суммой баллов от 5 до 6), средней степени (класс В по шкале Чайлда-Пью с суммой баллов от 7 до 9) или тяжелой степени (класс С по шкале Чайлда-Пью с суммой баллов от 10 до 15). Значения AUC_{inf} и C_{max} асциминиба увеличивались на 22%, 3% и 66% у пациентов с нарушением функции печени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

легкой, средней и тяжелой степени, соответственно, по сравнению с участниками с нормальной функцией печени после перорального приема однократной дозы препарата Сцембликс 40 мг (см. раздел 4.2.).

5.3. Данные доклинической безопасности

Асциминиб оценивали в исследованиях фармакологической безопасности, токсичности многократных доз, генотоксичности, репродуктивной токсичности и фототоксичности.

Фармакологическая безопасность

В исследованиях фармакологической безопасности асциминиб в дозах до 600 мг/кг/сут не оказывал влияния на центральную нервную и дыхательную системы у крыс.

В исследовании *in vitro* асциминиб подавлял ген, кодирующий альфа-субъединицу калиевого канала человека (hERG), при значениях IC_{50}, равных 11,4 мкмоль. Это значение отражается в клиническом запасе безопасности, по меньшей мере в 200, 100 или 30 раз превышающем Cmax свободного асциминиба у пациентов при применении препарата в дозах 40 мг два раза в сутки, 80 мг один раз в сутки или 200 мг два раза в сутки, соответственно.

Умеренные сердечно-сосудистые эффекты (учащение пульса, снижение систолического давления, снижение среднего артериального давления и снижение пульсового артериального давления) наблюдались в исследованиях кардиологической безопасности у собак *in vivo*. Удлинения QTc у собак не отмечалось вплоть до максимальной экспозиции свободного асциминиба 6,3 мкмоль/л.

Токсичность многократных доз

В исследования токсичности многократных доз поджелудочная железа, печень, кроветворная система, надпочечники и желудочно-кишечный тракт были идентифицированы как органы-мишени асциминиба.

Эффекты со стороны поджелудочной железы (повышение уровня амилазы и липазы в сыворотке крови, поражение ацинарных клеток) наблюдались у собак при значениях AUC, не превышающие таковые у пациентов, получавших препарат в дозах 40 мг два раза в сутки, 80 мг один раз в сутки или 200 мг два раза в сутки. Наблюдалась тенденция к разрешению эффектов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

Повышение уровня печеночных ферментов и/или билирубина наблюдалось у крыс, собак и обезьян. Гистопатологические изменения печени (центродолевая гипертрофия гепатоцитов, небольшая гиперплазия желчных протоков, усиление некроза отдельных гепатоцитов и диффузная гепатоцеллюлярная гипертрофия) были отмечены у крыс и обезьян. Эти изменения происходили при значениях AUC, эквивалентных (крысы) или в 8–18 раз превышающих (собаки и обезьяны) таковые у пациентов, получавших препарат в дозе 40 мг два раза в сутки или 80 мг один раз в сутки. Значение AUC было ниже (крысы), эквивалентным (собаки) или примерно в 2 раза выше (обезьяны) экспозиции у пациентов, получавших препарат в дозе 200 мг два раза в сутки. Эти изменения были полностью обратимыми.

У всех видов влияние на систему кроветворения (снижение количества эритроцитов, увеличение пигментации селезенки или костного мозга и повышение количества ретикулоцитов) соответствовало легкой регенеративной внесосудистой гемолитической анемии. Эти изменения происходили при значениях AUC, эквивалентных (крысы) или в 10–14 раз превышающих (собаки и обезьяны) таковые у пациентов, получавших препарат в дозе 40 мг два раза в сутки или 80 мг один раз в сутки. Значение AUC было ниже (крысы), эквивалентным (собаки) или примерно в 2 раза выше (обезьяны) экспозиции у пациентов, получавших препарат в дозе 200 мг два раза в сутки. Эти изменения были полностью обратимыми.

Минимальная гипертрофия/гиперплазия слизистой оболочки (увеличение толщины слизистой оболочки с частым удлинением ворсинок) определялась в двенадцатиперстной кишке крыс при значениях AUC в 30 или 22 раза превышающих таковые у пациентов, получавших препарат в дозе 40 мг два раза в сутки или 80 мг один раз в сутки, соответственно. Значение AUC было в 4 раза выше, чем у пациентов, получавших препарат в дозе 200 мг два раза в сутки. Это изменение было полностью обратимым.

Минимальная или легкая гипертрофия надпочечников и снижение вакуолизации в пучковой зоне от легкой до умеренной степени наблюдались при значениях AUC, эквивалентных (обезьяны) или в 13-19 раз (крысы) превышающих таковые у пациентов, получавших препарат в дозе 40 мг два раза в сутки или 80 мг 1 раз в сутки, соответственно. Значение AUC было ниже (обезьяны) или примерно в 2 раза выше (крысы) экспозиции у

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

пациентов, получавших препарат в дозе 200 мг два раза в сутки, соответственно. Эти изменения были полностью обратимыми.

Канцерогенность и мутагенность

Асциминиб не обладал мутагенным, кластогенным или анеугенным потенциалом ни в условиях *in vitro*, ни *in vivo*.

В исследовании канцерогенности на крысах продолжительностью 2 года не было отмечено неопластических или гиперпластических изменений, связанных с применением асциминиба, у самцов и самок крыс при любом уровне дозы. Величина AUC асциминиба у крыс при максимальной дозе, как правило, была в 8 или 5 раз выше, чем у пациентов, получавших препарат в дозе 40 мг два раза в сутки или 80 мг один раз в сутки соответственно. Величина AUC асциминиба у крыс при максимальной дозе была эквивалентна таковой у пациентов, получавших препарат в дозе 200 мг два раза в сутки.

Репродуктивная токсичность

В исследованиях эмбриофетальной токсичности беременные животные получали асциминиб внутрь в дозах 25, 150 и 600 мг/кг/сут (крысы) и 15, 50 и 300 мг/кг/сут (кролики) в период органогенеза.

У крыс асциминиб не переносился беременными животными в дозе 600 мг/кг/сут, что приводило к преждевременному закрытию группы данной дозы. Случаи связанной с асциминибом гибели эмбриона и плода при дозах, не превышающих 150 мг/кг/сут, отсутствовали. Наблюдалось дозозависимое увеличение массы плода при дозах 25 и 150 мг/кг/сут. Изменения в мочевыводящих путях и скелете плода (череп, позвоночник и ребра), свидетельствующие об изменениях в скорости развития, наблюдались преимущественно при уровне дозы 150 мг/кг/сут. Небольшое увеличение частоты пороков развития (анасарка и пороки сердца) и некоторых висцеральных изменений, указывающих на неблагоприятное влияние на эмбриофетальное развитие, также наблюдалось при уровне дозы 150 мг/кг/сут. Максимальная доза препарата, не приводящая к развитию видимых нежелательных эффектов (NOAEL), для беременной самки составляла 150 мг/кг/сут, а NOAEL для плода - 25 мг/кг/сут. При NOAEL 25 мг/кг/сут у плода значения AUC были эквивалентны или ниже тех, что определялись у животных при использовании препарата в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

дозах 40 мг два раза в сутки или 80 мг один раз в сутки, соответственно. При NOAEL 25 мг/кг/сут у плода значения AUC были ниже тех, что определялись у животных при использовании препарата в дозе 200 мг два раза в сутки.

У кроликов доза 300 мг/кг/сут вызвала осложнения резорбции у беременных животных, что способствовало преждевременному закрытию группы данной дозы. Повышение частоты резорбции, указывающей на эмбриофетальную токсичность, и низкая частота сердечных пороков, указывающих на тератогенность, наблюдались при использовании дозы 50 мг/кг/сутки. Влияния на рост плода не наблюдалось. NOAEL для токсичности у беременной самки составила 50 мг/кг/сут, а NOAEL для плода – 15 мг/кг/сут. При NOAEL 15 мг/кг/сут у плода значения AUC были эквивалентны или ниже тех, что определялись у животных при использовании препарата в дозах 40 мг два раза в сутки или 80 мг один раз в сутки, соответственно. При NOAEL 15 мг/кг/сут у плода значения AUC были ниже тех, что определялись у пациентов при использовании препарата в дозе 200 мг два раза в сутки.

Фототоксичность

У мышей асциминиб вызывал дозозависимые фототоксические эффекты, начиная с дозы 200 мг/кг/сут. При дозе NOAEL 60 мг/кг/сут экспозиция, основанная на C_{max} в плазме, была в 15, 6 или 2 раза выше, чем экспозиция у пациентов, получавших 40 мг два раза в сутки, 80 мг один раз в сутки или 200 мг два раза в сутки, соответственно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сцембликс, 20 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (мелкодисперсная, E460)

Целлюлоза микрокристаллическая (гранулированная, E460)

Гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная (E463)

Кроскармеллоза натрия (E468)

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный безводный

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

Пленочная оболочка

Поливиниловый спирт (E1203)

Титана диоксид (E171)

Тальк (E553b)

Лецитин (E322)

Камедь ксантановая (E415)

Краситель железа оксид красный (E172)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Сцембликс, 40 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (мелкодисперсная, E460)

Целлюлоза микрокристаллическая (гранулированная, E460)

Гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная (E463)

Кроскармеллоза натрия (E468)

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный безводный

Пленочная оболочка

Поливиниловый спирт (E1203)

Титана диоксид (E171)

Тальк (E553b)

Лецитин (E322)

Камедь ксантановая (E415)

Краситель железа оксид черный (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка в картонной пачке) для защиты от влаги.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из прозрачной ламинированной пленки полихлортрифторэтилен/поливинилхлорид (PCTFE/PVC) и фольги алюминиевой.

По 2 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем (инструкцией по медицинскому применению) вкладывают в картонную пачку.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Новартис Фарма АГ / Novartis Pharma AG

Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Новартис Фарма»

Адрес: 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70

Телефон: +7 495 967 12 70

Факс: +7 495 967 12 68

Электронная почта: drug.safety_russia@novartis.com

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

Республика Беларусь

Представительство АО «Novartis Pharma Services AG» (Швейцарская Конфедерация) в Республике Беларусь Адрес: 220069, г. Минск, пр-т. Дзержинского, 5, пом. 3, офис 3-1

Телефон: +375 (17) 360 03 65

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Казахстан

Филиал Компании «Новартис Фарма Сервисэз АГ» в Республике Казахстан

Адрес: 050022, г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

Телефон: +7 727 258 24 47

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация: ЛП-№(001723)-(РГ-RU)

Республика Беларусь: ЛП-№001723-ГП-BY

Республика Казахстан: ЛП-№001723-ГП-KZ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

Российская Федерация: 24 января 2023 г.

Республика Беларусь: 15 февраля 2023 г.

Республика Казахстан: 3 апреля 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24976
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

Установление пострегистрационных мер.

Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре «условной регистрации» и по этому лекарственному препарату ожидается представление дополнительных данных. Министерство здравоохранения Российской Федерации будет проводить ежегодно экспертизу новых сведений о препарате, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.