

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Scemblix 20 mg tabletki powlekane
Scemblix 40 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Scemblix 20 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 21,62 mg chlorowodoru asciminibu, co odpowiada 20 mg asciminibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 43 mg laktozy jednowodnej.

Scemblix 40 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 43,24 mg chlorowodoru asciminibu, co odpowiada 40 mg asciminibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 86 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Scemblix 20 mg tabletki powlekane

Bładożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami o przybliżonej średnicy 6 mm, z wytłoczonym logo firmy po jednej stronie i „20” po drugiej stronie tabletki.

Scemblix 40 mg tabletki powlekane

Fioletowo-białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami o przybliżonej średnicy 8 mm, z wytłoczonym logo firmy po jednej stronie i „40” po drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Scemblix jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej (Ph+ CML-CP), leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z białaczką.

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 40 mg dwa razy na dobę w przybliżeniu co 12 godzin.

Pominięcie dawki

Jeśli od czasu przyjęcia dawki minęło mniej niż 6 godzin, należy ją przyjąć, a kolejną dawkę należy zażyć zgodnie z planem.

Jeśli od czasu przyjęcia dawki minęło więcej niż około 6 godzin, należy ją pominąć i przyjąć kolejną dawkę zgodnie z planem.

Czas trwania leczenia

Leczenie asciminibem należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Dostosowanie dawki ze względu na działania niepożądane

Dawka początkowa wynosi 40 mg dwa razy na dobę, natomiast dawka zmniejszona wynosi 20 mg dwa razy na dobę. Dawkę można modyfikować w zależności od indywidualnego bezpieczeństwa stosowania i tolerancji, zgodnie z informacjami podanymi w Tabeli 1. Leczenie asciminibem należy zakończyć i nie wznowiać u pacjentów nietolerujących dawki 20 mg dwa razy na dobę.

Tabela 1 Plan modyfikacji dawki asciminibu w ramach postępowania z działaniami niepożądanymi

Działania niepożądane	Modyfikacja dawki
Małopłytkowość i (lub) neutropenia	
ANC $<1,0 \times 10^9/l$ i (lub) PLT $<50 \times 10^9/l$	<p>Wstrzymać podawanie asciminibu do czasu, gdy ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ i (lub) PLT $\geq 50 \times 10^9/l$.</p> <p>Jeśli powrót do tych wartości nastąpi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W ciągu 2 tygodni: wznowić leczenie od dawki początkowej. • Po ponad 2 tygodniach: wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. <p>W przypadku ponownej ciężkiej małopłytkowości i (lub) neutropenii, wstrzymać podawanie asciminibu do czasu powrotu do wartości ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ i PLT $\geq 50 \times 10^9/l$, następnie wznowić leczenie w zmniejszonej dawce.</p>
Bezobjawowe zwiększenie aktywności amylazy i (lub) lipazy	
Zwiększenie $>2,0 \times \text{GGN}$	<p>Wstrzymać podawanie asciminibu do czasu powrotu do wartości $<1,5 \times \text{GGN}$.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli to działanie niepożądane ustąpi: wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. Jeśli zdarzenia wystąpią ponownie po podaniu zmniejszonej dawki, zakończyć leczenie i nie wznowiać. • Jeśli to działanie niepożądane nie ustąpi: zakończyć leczenie i nie wznowiać. Wykonać badania diagnostyczne w celu wykluczenia zapalenia trzustki.
Niehematologiczne działania niepożądane	
Działania niepożądane w stopniu 3. lub wyższym ¹	<p>Wstrzymać podawanie asciminibu do czasu ustąpienia działań do stopnia 1. lub niższego.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli działania ustąpią: wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. • Jeśli działania nie ustąpią: zakończyć leczenie i nie wznowiać.
<p>ANC: (ang. absolute neutrophil count) bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych; PLT: płytki krwi; GGN: górna granica normy</p> <p>¹Na podstawie powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych opracowanych przez amerykański Narodowy Instytut Raka (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) w. 4.03.</p>	

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych.

Zaburzenia czynności nerek

Brak konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Brak konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Scemblix u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Scemblix jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki powlekane należy połykać w całości popijając szklanką wody i nie należy ich przełamywać, kruszyć ani żuć.

Tabletki należy przyjmować doustnie bez pokarmu. Należy unikać spożywania pokarmu przez co najmniej 2 godziny przed i 1 godzinę po przyjęciu asciminibu (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zahamowanie czynności szpiku

U pacjentów otrzymujących asciminib występowała małopłytkowość, neutropenia i niedokrwistość. Podczas leczenia asciminibem zgłaszano ciężką (stopień 3. lub 4. wg NCI CTCAE) małopłytkowość i neutropenię (patrz punkt 4.8). Zahamowanie czynności szpiku było na ogół odwracalne i kontrolowane za pomocą czasowego wstrzymania leczenia. Badanie morfologiczne krwi należy wykonywać co dwa tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co miesiąc lub według wskazań klinicznych. Należy monitorować pacjentów w kierunku podmiotowych i przedmiotowych objawów zahamowania czynności szpiku.

W zależności od nasilenia małopłytkowości i (lub) neutropenii, podawanie leku należy czasowo wstrzymać, zmniejszyć dawkę lub zakończyć leczenie i nie wznawiać, zgodnie z informacjami zamieszczonymi w tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

Toksyczne działanie na trzustkę

U pacjentów otrzymujących asciminib występowało zapalenie trzustki i przebiegające bezobjawowo zwiększenie aktywności lipazy i amylazy w surowicy, w tym reakcje ciężkie (patrz punkt 4.8).

Aktywność lipazy i amylazy w surowicy należy sprawdzać co miesiąc podczas leczenia asciminibem lub w zależności od wskazań klinicznych. Należy kontrolować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów toksycznego działania na trzustkę. U pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie monitorowanie powinno odbywać się częściej. Jeśli zwiększeniu aktywności lipazy i amylazy w surowicy towarzyszą objawy w jamie brzusznej, należy czasowo wstrzymać leczenie i rozważyć przeprowadzenie odpowiednich badań diagnostycznych, aby wykluczyć zapalenie trzustki (patrz punkt 4.2).

W zależności od nasilenia zwiększenia aktywności lipazy i amylazy w surowicy, podawanie leku należy czasowo wstrzymać, zmniejszyć dawkę lub zakończyć leczenie i nie wznawiać, zgodnie z informacjami zamieszczonymi w tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

Wydłużenie odstępu QT

U pacjentów otrzymujących asciminib występowało wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.8).

Zaleca się wykonanie badania elektrokardiograficznego przed rozpoczęciem leczenia asciminibem oraz monitorowanie w trakcie leczenia według wskazań klinicznych. Hipokaliemię i hipomagnezemię należy wyrównać przed podaniem asciminibu oraz kontrolować w trakcie leczenia według wskazań klinicznych.

Należy zachować ostrożność podając asciminib jednocześnie z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zwiększają ryzyko wystąpienia częstoskurczu typu *torsades de pointes* (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów otrzymujących asciminib występowało nadciśnienie tętnicze, w tym ciężkie nadciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.8).

W trakcie leczenia asciminibem należy regularnie kontrolować oraz leczyć nadciśnienie tętnicze i inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, wykorzystując standardowe leczenie.

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) występowała u pacjentów będących nosicielami tego wirusa po podaniu innych inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) BCR::ABL1. Należy zbadać pacjentów pod kątem zakażenia HBV przed rozpoczęciem leczenia asciminibem. Nosiciele HBV, u których konieczne jest leczenie asciminibem należy kontrolować w kierunku podmiotowych i przedmiotowych objawów aktywnego zakażenia HBV przez cały czas trwania leczenia oraz przez kilkanaście miesięcy po zakończeniu leczenia.

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze o znanym ryzyku powodowania częstoskurczu typu *torsades de pointes*

Należy zachować ostrożność podając asciminib jednocześnie z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zwiększają ryzyko wystąpienia częstoskurczu typu *torsades de pointes*, w tym m.in. beprydylem, chlorochiną, klarytromycyną, halofantryną, haloperydolem, metadonem, moksyflokscyną i pimozydem (patrz punkt 5.1).

Produkty lecznicze, które mogą zmniejszać stężenie asciminibu w osoczu

Silne induktory CYP3A4

Po jednoczesnym podaniu silnego induktora CYP3A4 (ryfampicyna) AUC_{inf} asciminibu zmniejszyło się o 15%, a C_{max} wzrosło o 9% u zdrowych osób otrzymujących pojedynczą dawkę 40 mg asciminibu.

Należy zachować ostrożność podając asciminib jednocześnie z silnymi induktorami CYP3A4, w tym m.in. karbamazepiną, fenobarbitem, fenytoiną i zielem dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), które mogą zmniejszać skuteczność asciminibu.

Produkty lecznicze, których stężenie w osoczu może zmienić się pod wpływem asciminibu

Substraty CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym

Po jednoczesnym podaniu asciminibu z substratem CYP3A4 (midazolam) AUC_{inf} i C_{max} midazolamu zwiększyło się odpowiednio o 28% i 11% u zdrowych osób otrzymujących asciminib w dawce 40 mg dwa razy na dobę.

Należy zachować ostrożność podając asciminib jednocześnie z substratami CYP3A4, o których wiadomo, że mają wąski indeks terapeutyczny, w tym m.in. substratami CYP3A4 fentanylem, alfentanylem, dihydroergotaminą i ergotaminą (patrz punkt 5.2). Nie ma konieczności dostosowania dawki asciminibu.

Substraty CYP2C9

Po jednoczesnym podaniu asciminibu z substratem CYP2C9 (warfaryną) AUC_{inf} i C_{max} S-warfaryny zwiększały się odpowiednio o 41% i 8% u zdrowych osób otrzymujących asciminib w dawce 40 mg dwa razy na dobę.

Należy zachować ostrożność podając asciminib jednocześnie z substratami CYP2C9, o których wiadomo, że mają wąski indeks terapeutyczny, m.in. fenytoina i warfaryna (patrz punkt 5.2). Nie ma konieczności dostosowania dawki asciminibu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja

U kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy przed rozpoczęciem leczenia asciminibem.

Kobiety w wieku rozrodczym aktywne seksualnie powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji (metody, których stosowanie skutkuje mniej niż 1% ciąż) w trakcie leczenia asciminibem i przez co najmniej 3 dni po zakończeniu leczenia.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania asciminibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Asciminib nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. Należy poinformować pacjentki o potencjalnym ryzyku dla płodu wynikającym ze stosowania asciminibu w okresie ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę przyjmując asciminib.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy asciminib/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Brak danych dotyczących wpływu asciminibu na noworodki/niemowlęta karmione piersią lub na laktację. Z powodu potencjalnych ciężkich działań niepożądanych u noworodków/niemowląt karmionych piersią, nie należy karmić piersią w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 dni po zakończeniu leczenia asciminibem.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu asciminibu na płodność u ludzi. Asciminib nie wpływał na funkcje rozrodcze u samców i samic szczurów w badaniach and płodnością u szczurów. Jednak u szczurów po podaniu dawek wynoszących 200 mg/kg mc./dobę obserwowano działania niepożądane na ruchliwość i liczbę plemników (patrz punkt 5.3). Znaczenie tych obserwacji dla ludzi jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Asciminib nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak zleca się, aby pacjenci u których występują zawroty głowy, uczucie zmęczenia lub inne działania niepożądane (patrz punkt 4.8) potencjalnie wpływające na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, powstrzymali się od wykonywania tych czynności do czasu ustąpienia tych działań niepożądanych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych działań niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia (częstość występowania $\geq 20\%$) u pacjentów otrzymujących asciminib należały: bóle mięśniowo-szkieletowe (37,1%), zakażenia górnych dróg oddechowych (28,1%), małopłytkowość (27,5%), uczucie zmęczenia (27,2%), ból głowy (24,2%), ból stawów (21,6%), zwiększona aktywność enzymów trzustkowych (21,3%), ból brzucha (21,3%), biegunka (20,5%) i nudności (20,2%).

Do najczęstszych działań niepożądanych stopnia ≥ 3 . (częstość występowania $\geq 5\%$) u pacjentów otrzymujących asciminib należały: małopłytkowość (18,5%), neutropenia (15,7%), zwiększona aktywność enzymów trzustkowych (12,4%), nadciśnienie tętnicze (8,7%) i niedokrwistość (5,3%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 12,4% pacjentów otrzymujących asciminib. Do najczęstszych ciężkich działań niepożądanych (częstość występowania $\geq 1\%$) należały: wysięk opłucnowy (2,5%), zakażenia dolnych dróg oddechowych (2,2%), małopłytkowość (1,7%), gorączka (1,4%), zapalenie trzustki (1,1%), pozasercowy ból w klatce piersiowej (1,1%) i wymioty (1,1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania asciminibu oceniono u 356 pacjentów z Ph+ CML w fazie przewlekłej (CP) i w fazie akceleracji (AP) w badaniu rejestracyjnym III fazy A2301 (ASCEMBL) i w badaniu I fazy X2101. W badaniu ASCEMBL pacjenci otrzymywali asciminib w monoterapii w dawce 40 mg dwa razy na dobę. W badaniu X2101 pacjenci otrzymywali asciminib w monoterapii w dawkach z zakresu od 10 do 200 mg dwa razy na dobę oraz od 80 do 200 mg raz na dobę. Analiza danych zbiorczych wykazała, że mediana czasu trwania ekspozycji na asciminib wyniosła 116 tygodni (zakres: 0,1 do 342 tygodni).

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych (tabela 2) wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W każdej grupie układów i narządów działania niepożądane zostały wymienione według częstości ich występowania, poczynając od najczęstszych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto kategorie częstości dla każdego działania niepożądanego zostały podane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 2 Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania asciminibu w badaniach klinicznych

Klasa układów i narządów	Kategoria częstości	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie górnych dróg oddechowych ¹
	Często	Zakażenie dolnych dróg oddechowych ² , grypa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Małopłytkowość ³ , neutropenia ⁴ , niedokrwistość ⁵
	Niezbyt często	Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Dyslipidemia ⁶
	Często	Zmniejszenie apetytu, hiperglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy, zawroty głowy
Zaburzenia oka	Często	Suchość oka, niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca	Często	Kołatania
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze ⁷
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel
	Często	Wysięk opłucnowy, duszności, pozasercowy ból w klatce piersiowej
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Zwiększona aktywność enzymów trzustkowych ⁸ , wymioty, biegunka, nudności, ból brzucha ⁹
	Często	Zapalenie trzustki ¹⁰
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ¹¹
	Często	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi ¹²
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka ¹³
	Często	Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle mięśniowo-szkieletowe ¹⁴ , ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia ¹⁵ , świąd
	Często	Gorączka ¹⁶ , obrzęk ¹⁷
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi
	Niezbyt często	Wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym

¹ Zakażenie górnych dróg oddechowych obejmuje: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowej i gardła, zapalenie gardła oraz zapalenie błony śluzowej nosa.

² Zakażenia dolnych dróg oddechowych obejmują: zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli oraz zapalenie tchawicy i oskrzeli.

³ Małopłytkowość obejmuje: małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi.

⁴ Neutropenia obejmuje: neutropenię i zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych.

⁵ Niedokrwistość obejmuje: niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i niedokrwistość normocytową.

⁶ Dyslipidemia obejmuje: hipertriglicydemię, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, hipercholesterolemię, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, hiperlipidemię i dyslipidemię.

⁷ Nadciśnienie tętnicze obejmuje: nadciśnienie tętnicze i wzrost ciśnienia tętniczego krwi.

⁸ Zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych obejmuje: zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy i hiperlipazemię.

⁹ Ból brzucha obejmuje: ból brzucha i ból w górnej części jamy brzusznej.

¹⁰ Zapalenie trzustki obejmuje: zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki.

¹¹ Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych obejmuje: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy i zwiększenie aktywności aminotransferaz.

¹² Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi obejmuje: zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej i hiperbilirubinemię.

¹³ Wysypka obejmuje: wysypkę i wysypkę grudkowo-plamistą.

¹⁴ Bóle mięśniowo-szkieletowe obejmują: ból w kończynie, ból pleców, ból mięśni, ból kości, ból mięśniowo-szkieletowy, ból karku, mięśniowo-szkieletowy ból w klatce piersiowej i dyskomfort mięśniowo-szkieletowy.

¹⁵ Uczucie zmęczenia obejmuje: uczucie zmęczenia i astenię.

¹⁶ Gorączka obejmuje: gorączkę i zwiększenie temperatury ciała.

¹⁷ Obrzęk obejmuje: obrzęk i obrzęk obwodowy.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zahamowanie czynności szpiku

Małopłytkowość wystąpiła u 27,5% pacjentów otrzymujących asciminib, a działania w stopniu 3. i 4. zgłoszono u odpowiednio 6,7% i 11,8% pacjentów. U pacjentów z małopłytkowością stopnia ≥ 3 . Mediana czasu do pierwszego wystąpienia działań wyniosła 6 tygodni (zakres: 0,14 do 64 tygodni), a mediana czasu trwania dowolnego występującego działania wyniosła 1,71 tygodnia (95% CI, zakres: 1,43 do 2 tygodni). U 2% pacjentów otrzymujących asciminib zakończono i nie wznowiano leczenia asciminibem z powodu małopłytkowości, podczas gdy leczenie asciminibem zostało czasowo wstrzymane u 12,6% pacjentów z powodu działania niepożądanego.

Neutropenia wystąpiła u 19,4% pacjentów otrzymujących asciminib, a działania w stopniu 3. i 4. zgłoszono u odpowiednio 7,3% i 8,4% pacjentów. U pacjentów z neutropenią stopnia ≥ 3 . mediana czasu do pierwszego wystąpienia działań wyniosła 6 tygodni (zakres: 0,14 do 180 tygodni), a mediana czasu trwania dowolnego występującego działania wyniosła 1,79 tygodnia (95% CI, zakres: 1,29 do 2 tygodni). U 1,1% pacjentów otrzymujących asciminib zakończono i nie wznowiano leczenia asciminibem z powodu neutropenii, podczas gdy leczenie asciminibem zostało czasowo wstrzymane u 9,6% pacjentów z powodu działania niepożądanego.

Niedokrwistość wystąpiła u 12,9% pacjentów otrzymujących asciminib, a działania w stopniu 3. wystąpiły u 5,3% pacjentów. U pacjentów z niedokrwistością stopnia ≥ 3 . mediana czasu do pierwszego wystąpienia działań wyniosła 30 tygodni (zakres: 0,4 do 207 tygodni), a mediana czasu trwania dowolnego występującego działania wyniosła 0,9 tygodnia (95% CI, zakres: 0,43 do 2,14 tygodnia). Leczenie asciminibem zostało czasowo wstrzymane u 0,6% pacjentów z powodu działania niepożądanego.

Toksyczne działanie na trzustkę

Zapalenie trzustki wystąpiło u 2,5% pacjentów otrzymujących asciminib, a działania stopnia 3. Wystąpiły u 1,1% pacjentów. Wszystkie takie działania wystąpiły w badaniu I fazy (X2101). U 0,6% pacjentów otrzymujących asciminib leczenie asciminibem zakończono i nie wznowiano z powodu zapalenia trzustki, natomiast u 1,1% pacjentów leczenie asciminibem zostało czasowo wstrzymane z powodu działania niepożądanego. Bezobjawowe zwiększenie aktywności lipazy i amylazy w surowicy wystąpiło u 21,3% pacjentów otrzymujących asciminib, przy czym działania stopnia 3. i 4. wystąpiły u odpowiednio 10,1% i 2,2% pacjentów. Wśród pacjentów ze zwiększeniem aktywności enzymów trzustkowych u 2,2% pacjentów leczenie asciminibem zostało definitywnie zakończone z powodu działania niepożądanego.

Wydłużenie odstępu QT

Wydłużenie odstępu QT obserwowane w badaniu elektrokardiograficznym wystąpiło u 0,8% pacjentów otrzymujących asciminib. W badaniu klinicznym ASCEMBL u jednego pacjenta wydłużenie odstępu QTcF przekroczyło 500 milisekund (ms) wraz z wydłużeniem QTcF względem wartości początkowej o ponad 60 ms, a u jednego pacjenta wystąpiło wydłużenie odstępu QTcF wraz z wydłużeniem QTcF względem wartości początkowej o ponad 60 ms.

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze wystąpiło u 18,5% pacjentów otrzymujących asciminib, a działania stopnia 3. i 4. zgłoszono odpowiednio u 8,4% i 0,3% pacjentów. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w stopniu ≥ 3 ., mediana czasu do pierwszego wystąpienia działań wyniosła 14 tygodni (zakres: 0,1 do 156 tygodni). Leczenie asciminibem zostało czasowo wstrzymane u 0,8% pacjentów z powodu działania niepożądanego.

Nieprawidłowe wyniki w badaniach laboratoryjnych

Zmniejszenie stężenia fosforanów wystąpiło jako nieprawidłowy wynik w badaniach laboratoryjnych u 17,9% (wszystkie stopnie) i 6,4% (stopień 3./4.) spośród 156 pacjentów otrzymujących asciminib w dawce 40 mg dwa razy na dobę.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych asciminib podawano w dawkach do 280 mg dwa razy na dobę bez dowodów na zwiększoną toksyczność.

W przypadku podejrzenia przedawkowania należy wdrożyć ogólne leczenie podtrzymujące i leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01EA06

Mechanizm działania

Asciminib jest silnym inhibitorem kinazy białkowej ABL/BCR::ABL1. Asciminib hamuje działanie kinazy ABL1 w białku fuzyjnym BCR::ABL1 i jest ukierunkowany swoiście na kieszeń mirystoilową ABL.

Działanie farmakodynamiczne

W warunkach *in vitro* asciminib hamuje działanie kinazy tyrozynowej ABL1 przy średnich wartościach IC_{50} poniżej 3 nanomoli. W komórkach nowotworowych pobranych od pacjentów asciminib swoiście hamuje proliferację komórek z BCR::ABL1 przy wartościach IC_{50} wynoszących od 1 do 25 nanomoli. W komórkach zmodyfikowanych tak, aby dochodziło do ekspresji BCR::ABL1 typu dzikiego lub mutacji T315I asciminib hamuje wzrost komórek przy średnich wartościach IC_{50} wynoszących odpowiednio $0,61 \pm 0,21$ i $7,64 \pm 3,22$ nanomola.

W mysich modelach heteroprzeszczepu CML, asciminib hamował w sposób zależny od dawki wzrost guzów z BCR::ABL1 typu dzikiego lub z mutacją T315I, a regresję guza obserwowano po podaniu dawek większych niż odpowiednio 7,5 mg/kg mc. lub 30 mg/kg mc. dwa razy na dobę.

Elektrofizjologia serca

Leczenie asciminibem wiąże się z wydłużeniem odstępu QT związanym z ekspozycją.

Korelację pomiędzy stężeniem asciminibu a szacowaną średnią zmianą względem wartości początkowej odstępu QT skorygowanego według wzoru Fridericia ($\Delta QTcF$) oceniono u 239 pacjentów z Ph+ CML lub ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. acute lymphoblastic leukaemia, ALL) Ph+ otrzymujących asciminib w dawkach z zakresu od 10 do 280 mg dwa razy na dobę i od 80 do 200 mg raz na dobę. Szacowana średnia wartość $\Delta QTcF$ wyniosła 3,35 ms (górna granica 90% CI: 4,43 ms) dla asciminibu podawanego w dawce 40 mg dwa razy na dobę. Patrz punkt 4.4.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ph+ CML-CP

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania asciminibu w leczeniu pacjentów z białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej (Ph+ CML CP) po nieskutecznym lub nietolerowanym leczeniu dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej oceniono w wieloośrodkowym, randomizowanym otwartym badaniu klinicznym III fazy ASCEMBL z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie. Oporność na ostatni TKI zdefiniowano jako dowolny z następujących czynników: nieosiągnięcie odpowiedzi hematologicznej lub cytogenetycznej po 3 miesiącach; BCR::ABL1 (w Skali Międzynarodowej (ang. International Scale, IS)) >10% po 6 miesiącach lub później; >65% metafaz Ph+ po 6 miesiącach lub >35% po 12 miesiącach lub później; utrata całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR), częściowej odpowiedzi cytogenetycznej (PCyR), całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR) lub większej odpowiedzi molekularnej (MMR) w dowolnym momencie; nowe mutacje BCR::ABL1, potencjalnie powodujące oporność na badany produkt leczniczy lub ewolucja klonalna w metafazach Ph+ w dowolnym momencie. Nietolerancję ostatniego TKI zdefiniowano jako niehematologiczną toksyczność niereagującą na optymalne leczenie lub jako hematologiczne działania toksyczne nawracające po zmniejszeniu dawki do najmniejszej zalecanej dawki.

W tym badaniu łącznie 233 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:1 z zastosowaniem doboru warstwowego według większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR) na początku badania do grupy otrzymującej asciminib w dawce 40 mg dwa razy na dobę (N=157) lub bosutynib w dawce 500 mg raz na dobę (N=76). Pacjenci ze stwierdzonymi mutacjami T315I i (lub) V299L w dowolnym momencie przed włączeniem do badania nie byli włączani do ASCEMBL. Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub niepowodzenia leczenia.

Wśród pacjentów z Ph+ CML-CP było 51,5% kobiet i 48,5% mężczyzn, a mediana wieku wyniosła 52 lata (zakres: 19 do 83 lat). Wśród 233 pacjentów, 18,9% było w wieku 65 lat i starszych, natomiast 2,6% było w wieku 75 lat i starszych. Pacjenci należeli do rasy białej (74,7%), azjatyckiej (14,2%) i czarnej (4,3%). Wśród 233 pacjentów, u 80,7% i 18% stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynosił odpowiednio 0 i 1. Odsetki pacjentów, którzy uprzednio otrzymali 2, 3, 4, 5 lub więcej linii leczenia TKI wynosiły odpowiednio 48,1%, 31,3%, 14,6% i 6%.

Mediana czasu trwania losowo przydzielonego leczenia wyniosła 103 tygodni (zakres: 0,1 do 201 tygodni) u pacjentów otrzymujących asciminib i 31 tygodni (zakres: 1 do 188 tygodni) u pacjentów otrzymujących bosutynib.

Wyniki

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był odsetek MMR po 24 tygodniach, a najważniejszym drugorzędowym punktem końcowym był odsetek MMR po 96 tygodniach. MMR zdefiniowano jako stosunek BCR::ABL IS $1 \leq 0,1\%$. Innym drugorzędowym punktem końcowym był odsetek CCyR po 24 tygodniach i po 96 tygodniach, zdefiniowany jako brak metafaz z chromosomem Philadelphia w szpiku kostnym dla przynajmniej 20 zbadanych metafaz.

Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności w badaniu ASCEMBL podsumowano w tabeli 3.

Tabela 3 Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów leczonych dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej (ASCEMBL)

	Asciminib 40 mg dwa razy na dobę	Bosutynib 500 mg raz na dobę	Różnica (95% CI)¹	Wartość p
	N=157	N=76		
Odsetek MMR, % (95% CI) po 24 tygodniach	25,48 (18,87, 33,04)	13,16 (6,49, 22,87)	12,24 (2,19, 22,30)	0,029 ²
Odsetek MMR, % (95% CI) po 96 tygodniach	37,58 (29,99, 45,65)	15,79 (8,43, 25,96)	21,74 (10,53, 32,95)	0,001 ²
	N=103³	N=62³		
Odsetek CCyR, % (95% CI) po 24 tygodniach	40,78 (31,20, 50,90)	24,19 (14,22, 36,74)	17,30 (3,62, 30,99)	Formalnie nie badano
Odsetek CCyR, % (95% CI) po 96 tygodniach	39,81 (30,29, 49,92)	16,13 (8,02, 27,67)	23,87 (10,3, 37,43)	Formalnie nie badano
¹ Skorygowany o początkowy status większej odpowiedzi cytogenetycznej.				
² Dwustronny test Cochran-Mantel-Haenszela z doborem warstwowym według początkowego statusu większej odpowiedzi cytogenetycznej.				
³ Analiza CCyR w oparciu o dane pacjentów bez CCyR na początku badania.				

Zgodnie z protokołem, pierwszorzędowy punkt końcowy i najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy były jedynymi punktami końcowymi formalnie badanymi pod kątem istotności statystycznej.

W badaniu ASCEMBL u 12,7% pacjentów leczonych asciminibem i 13,2% pacjentów otrzymujących bosutynib wykryto jedną lub więcej mutacji BCR::ABL1 przed rozpoczęciem leczenia. MMR po 24 tygodniach zaobserwowano u 35,3% i 24,8% pacjentów otrzymujących asciminib odpowiednio z mutacją lub bez mutacji BCR::ABL1 przed rozpoczęciem leczenia. MMR po 24 tygodniach zaobserwowano u 25% i 11,1% pacjentów otrzymujących bosutynib odpowiednio z mutacją lub bez żadnej mutacji przed rozpoczęciem leczenia. Odsetek MMR po 24 tygodniach u pacjentów, u których randomizowane leczenie stanowiło trzecią, czwartą, piątą lub kolejną linię TKI wyniósł odpowiednio 29,3%, 25% i 16,1% u pacjentów leczonych asciminibem oraz 20%, 13,8% i 0% u pacjentów otrzymujących bosutynib.

Oszacowany metodą Kaplana-Meiera odsetek pacjentów otrzymujących asciminib i utrzymujących MMR przez przynajmniej 72 tygodnie wyniósł 96,7% (95% CI: 87,4, 99,2).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Scemblix w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z CML (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Asciminib jest szybko wchłaniany, a mediana maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) jest osiągana po 2 do 3 godzinach od podania doustnego, niezależnie od dawki. Średnia geometryczna (geoCV%) C_{max} i AUC_{tau} w stanie stacjonarnym wynosi odpowiednio 793 ng/ml (49%) i 5262 ng*h/ml (48%) po podaniu asciminibu w dawce 40 mg dwa razy na dobę. Modele PBPK przewidują, że asciminib jest wchłaniany w około 100%, a dostępność biologiczna wynosi około 73%.

Biologiczna dostępność asciminibu może ulegać zmniejszeniu przez jednoczesne doustne podanie produktów leczniczych zawierających hydroksypropylo- β -cyklodekstrynę jako substancję pomocniczą. Jednoczesne wielokrotne podanie dawek itrakonazolu w postaci roztworu doustnego, zawierającego hydroksypropylo- β -cyklodekstrynę w łącznej ilości 8 g na dawkę z dawką 40 mg asciminibu zmniejszało AUC_{inf} asciminibu o 40,2% u osób zdrowych.

Wpływ pokarmu

Spożycie pokarmu zmniejsza dostępność biologiczną asciminibu, przy czym wysokotłuszczowy posiłek ma większy wpływ na farmakokinetykę asciminibu niż posiłek niskotłuszczowy. AUC asciminibu zmniejsza się o 62,3% z posiłkiem wysokotłuszczowym i o 30% z posiłkiem niskotłuszczowym w porównaniu z przyjęciem leku na czczo (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji asciminibu w stanie stacjonarnym wynosi 111 litrów, co stwierdzono na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej. Asciminib ulega dystrybucji głównie do osocza przy średnim stosunku krew-osocze o wartości 0,58, niezależnie od dawki, co ustalono na podstawie danych z badań *in vitro*. Asciminib wiąże się w 97,3% z białkami osocza u ludzi, niezależnie od dawki.

Metabolizm

Asciminib jest metabolizowany głównie w procesie utleniania z udziałem CYP3A4 i glukuronidacji z udziałem UGT2B7 i UGT2B17. Asciminib jest główną substancją w osoczu (92,7% podanej dawki).

Eliminacja

Asciminib jest eliminowany głównie z kałem, przy niewielkim udziale wydalania przez nerki. Osiemdziesiąt i 11% dawki asciminibu odzyskano odpowiednio w kale oraz w moczu zdrowych osób po doustnym podaniu jednej dawki 80 mg asciminibu znakowanego [^{14}C]. Eliminacja z kałem niezmiennego asciminibu stanowi 56,7% podanej dawki.

Asciminib jest eliminowany przez wydzielanie z żółcią przy udziale białka oporności raka piersi (ang. breast cancer-resistant protein, BCRP).

Klirens całkowity po doustnym podaniu (CL/F) asciminibu wynosi 6,31 l/godzinę, co ustalono na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej. Okres półtrwania asciminibu w fazie eliminacji wynosi 5,2 godziny po podaniu dawki 40 mg dwa razy na dobę.

Liniowość lub nielineowość

Asciminib wykazuje nieznaczne ponadproporcjonalne zwiększenie ekspozycji w stanie stacjonarnym (AUC i C_{max}) w zakresie dawek od 10 do 200 mg podawanych raz lub dwa razy na dobę.

Średnia geometryczna współczynnika kumulacji wynosi około 2-krotność. Warunki w stanie stacjonarnym osiągnęto w ciągu 3 dni dla dawki 40 mg podawanej dwa razy na dobę.

Ocena w warunkach *in vitro* potencjalnych interakcji z lekami

Enzymy CYP450 i UGT

W warunkach *in vitro*, asciminib odwracalnie hamuje aktywność CYP3A4/5, CYP2C9 i UGT1A1 w stężeniach w osoczu osiąganych przy dawce 40 mg podawanej dwa razy na dobę.

Transportery

Asciminib jest substratem BCRP i P-gp.

Asciminib hamuje działanie BCRP i P-gp przy wartościach K_i wynoszących odpowiednio 24,3 i 21,7 mikromola.

Liczne szlaki metaboliczne

Asciminib jest metabolizowany w kilku procesach, w tym przez enzymy CYP3A4, UGT2B7 i UGT2B17 oraz jest wydzielany z żółcią przy udziale transportera BCRP. Produkty lecznicze hamujące lub indukujące działanie szlaków CYP3A4, UGT i BCRP mogą zmieniać ekspozycję na asciminib.

Szczególne populacje pacjentów

Płeć, rasa, masa ciała

Płeć, rasa lub masa ciała nie zmieniają ekspozycji ogólnoustrojowej na asciminib w klinicznie istotnym zakresie.

Zaburzenia czynności nerek

Przeprowadzono badanie poświęcone zaburzeniom czynności nerek, w którym uczestniczyło 6 osób z prawidłową czynnością nerek (bezwzględny współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. absolute glomerular filtration rate [aGFR]) ≥ 90 ml/min) i 8 osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek niewymagającymi dializ (aGFR 15 do <30 ml/min). AUC_{inf} i C_{max} asciminibu zwiększały się o odpowiednio 56% i 8% u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek, po podaniu doustnym pojedynczej dawki 40 mg asciminibu (patrz punkt 4.2). Modele farmakokinetyki populacyjnej wskazują na wzrost mediany AUC_{0-24h} asciminibu w stanie stacjonarnym o 11,5% u osób z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Przeprowadzono badanie poświęcone zaburzeniom czynności wątroby, w którym uczestniczyło po 8 osób z prawidłową czynnością wątroby, łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik 5-6 czyli A w skali Childa-Pugha), umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik 7-9 czyli B w skali Childa-Pugha) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (wynik 10-15 czyli C w skali Childa-Pugha). AUC_{inf} asciminibu zwiększało się o 22%, 3% i 66% odpowiednio u osób z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby po doustnym podaniu pojedynczej dawki 40 mg asciminibu (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Farmakologiczne badania bezpieczeństwa stosowania

W badaniach *in vivo* nad bezpieczeństwem kardiologicznym u psów obserwowano umiarkowany wpływ na układ krążenia (zwiększona częstość pracy serca, zmniejszenie ciśnienia skurczowego, zmniejszenie średniego ciśnienia tętniczego i zmniejszenie ciśnienia tętna), który jest prawdopodobny przy ekspozycji na podstawie AUC będącej 12-krotnością ekspozycji osiąganey u pacjentów po podaniu zalecanej dawki 40 mg dwa razy na dobę.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Działania na trzustkę (zwiększenie aktywności amylazy i lipazy w surowicy, zmiany w komórkach pęcherzykowych) wystąpiły u psów przy ekspozycji na podstawie AUC mniejszej niż ekspozycja osiągnięta u pacjentów po podaniu zalecanej dawki 40 mg dwa razy na dobę. Obserwowano tendencję do powrotu do stanu wyjściowego.

U szczurów, psów i małp obserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) zwiększenie stężenia bilirubiny. Zmiany histopatologiczne w wątrobie (przerost hepatocytów w centralnej części zrazika, nieznaczny przerost przewodu żółciowego, nasilona martwica pojedynczych hepatocytów i rozlany przerost hepatocytów) zaobserwowano u szczurów i małp. Takie zmiany wystąpiły przy ekspozycji na podstawie AUC równoważnej z (szczury) lub 12- do 18-krotnie (odpowiednio psy i małpy) większej niż wartości osiągnięte u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę 40 mg dwa razy na dobę. Te zmiany były w pełni odwracalne.

U wszystkich gatunków wpływ na układ krwiotwórczy (zmniejszenie masy krwinek czerwonych, nasilenie pigmentacji śledziony lub szpiku kostnego oraz zwiększenie liczby retikulocytów) odpowiadał łagodnej, regeneratywnej niedokrwistości hemolitycznej z hemolizą pozanaczyniową. Zmiany te występowały przy ekspozycji na podstawie AUC równoważnej z (szczury) lub 12- do 14-krotnie (odpowiednio psy i małpy) większej niż wartości osiągnięte u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę 40 mg dwa razy na dobę. Te zmiany były w pełni odwracalne.

Minimalny rozrost/przerost błony śluzowej (zwiększenie grubości błony śluzowej z częstym wydłużeniem kosmków) był obecny w dwunastnicy szczurów przy ekspozycji na podstawie AUC będącej 30-krotnie większą niż wartości osiągnięte u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę 40 mg dwa razy na dobę. Ta zmiana była całkowicie odwracalna.

Minimalny lub nieznaczny przerost nadnerczy oraz łagodnie lub umiarkowanie zmniejszona wakuolizacja w strefie pasmowatej występowały przy ekspozycji na podstawie AUC będącej równoważną z (małpy) lub 19-krotnie (szczury) większą od wartości osiągniętych u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę 40 mg dwa razy na dobę. Te zmiany były w pełni odwracalne.

Rakotwórczość i mutagenność

Asciminib nie wykazywał działania mutagennego, klastogennego lub aneugenicznego ani w warunkach *in vitro* ani *in vivo*. Nie przeprowadzono badań rakotwórczości asciminibu.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach nad wpływem na reprodukcję u zwierząt prowadzonych na ciężarnych szczurach i królikach wykazano, że doustne podanie asciminibu podczas organogenezy indukowało działanie toksyczne na zarodek, płód i działanie teratogenne.

W badaniach nad rozwojem zarodka i płodu przeprowadzonych na szczurach obserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania wad wrodzonych płodu (puchlina i wady rozwojowe serca) oraz zwiększoną częstość występowania odchyśleń od normy w budowie narządów wewnętrznych i układu kostnego. U królików obserwowano zwiększone występowanie resorpcji wskazujące na zwiększoną śmiertelność zarodków i płodów oraz małą częstość występowania wad wrodzonych serca wskazującą na działanie teratogenne. U szczurów przy największej dawce, po której nie obserwuje się działań niepożądanych (ang. no observed adverse effect level, NOAEL) u płodu wynoszącej 25 mg/kg mc./dobę, ekspozycja na podstawie AUC była równoważna z wartościami osiąganymi u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę 40 mg dwa razy na dobę. U królików przy wartości NOAEL dla płodu wynoszącej 15 mg/kg mc./dobę, ekspozycja na podstawie AUC była równoważna z wartościami osiąganymi u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę 40 mg dwa razy na dobę.

W badaniu wpływu na płodność szczurów asciminib nie wpływał na funkcje rozrodcze samców i samic szczurów. Obserwowano niewielki wpływ na ruchliwość plemników i liczbę plemników u samców po podaniu dawek wynoszących 200 mg/kg mc./dobę, prawdopodobne przy ekspozycji na podstawie AUC stanowiącej 19-krotność wartości osiągniętych u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę 40 mg dwa razy na dobę.

Nie przeprowadzono badania toksycznego wpływu na rozwój przed- i pourodzeniowy.

Fototoksyczne działanie leku

U myszy asciminib wykazywał zależne od dawki działanie fototoksyczne zaczynające się od dawki 200 mg/kg mc./dobę. Dla NOAEL 60 mg/kg mc./dobę, ekspozycja na podstawie C_{max} w osoczu była 15-krotnie większa niż ekspozycja u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę 40 mg dwa razy na dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Scemblix 20 mg i 40 mg tabletki powlekane

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (E460i)
Hydroksypropyloceluloza (E463)
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Alkohol poliwinylowy (E1203)
Tytanu dwutlenek (E171)
Magnezu stearynian
Talk (E553b)
Krzemionka koloidalna
Lecytyna (E322)
Guma ksantanowa (E415)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tylko Scemblix 20 mg tabletki powlekane

Żelaza tlenek żółty (E172)

Tylko Scemblix 40 mg tabletki powlekane

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres przechowywania

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Scemblix jest dostępny w blistrach z PCTFE/PVC/Aluminium zawierających 10 tabletek powlekanych.

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

Opakowania zawierające 20 lub 60 tabletek powlekanych.

Produkt leczniczy Scemblix 40 mg tabletki powlekane jest również dostępny w opakowaniach zbiorczych zawierających 180 (3 opakowania po 60) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1670/001-005

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

25 sierpnia 2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY <WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI>
ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I
STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO
OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I
SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY <WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI> ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego <wytwórców odpowiedzialnych> za zwolnienie serii

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Hiszpania

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norymberga
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Scemblix 20 mg tabletki powlekane
asciminib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera chlorowodrek asciminibu w ilości odpowiadającej 20 mg asciminibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

20 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1670/001	20 tabletek powlekanych po 20 mg
EU/1/22/1670/002	60 tabletek powlekanych po 20 mg

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Scemblix 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Scemblix 20 mg tabletki
asciminib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Scemblix 40 mg tabletki powlekane
asciminib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera chlorowodorek asciminibu w ilości odpowiadającej 40 mg asciminibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

20 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1670/003	20 tabletek powlekanych po 40 mg
EU/1/22/1670/004	60 tabletek powlekanych po 40 mg

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Scemblix 40 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH
(ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Scemblix 40 mg tabletki powlekane
asciminib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera chlorowodorek asciminibu w ilości odpowiadającej 40 mg asciminibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

Opakowanie zbiorcze: 180 (3 x 60) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1670/005

180 (3 x 60) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Scemblix 40 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA POŚREDNIEGO WCHODZĄCEGO W SKŁAD OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Scemblix 40 mg tabletki powlekane
asciminib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera chlorowodorek asciminibu w ilości odpowiadającej 40 mg asciminibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

60 tabletek powlekanych
Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1670/005 180 (3 x 60) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Scemblix 40 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Scemblix 40 mg tabletki
asciminib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Scemblix 20 mg tabletki powlekane

Scemblix 40 mg tabletki powlekane

asciminib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Scemblix i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Scemblix
3. Jak przyjmować lek Scemblix
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Scemblix
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Scemblix i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Scemblix

Scemblix zawiera substancję czynną asciminib, która należy do grupy leków zwanych inhibitorami kinazy białkowej.

W jakim celu stosuje się lek Scemblix

Scemblix jest lekiem przeciwnowotworowym stosowanym w leczeniu dorosłych z pewnym rodzajem raka krwi (białaczką) zwanym przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej (ang. Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukaemia in chronic phase, Ph+ CML-CP). Lek podaje się pacjentom, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej dwoma lekami przeciwnowotworowymi zwanymi inhibitorami kinazy tyrozynowej.

Jak działa lek Scemblix

W Ph+ CML organizm wytwarza dużą liczbę nieprawidłowych krwinek białych. Scemblix blokuje działanie białka (BCR::ABL1) wytwarzanego przez te nieprawidłowe krwinki białe oraz zatrzymuje ich podział i wzrost.

W razie pytań o to, jak działa ten lek lub dlaczego ten lek został przepisany pacjentowi, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Scemblix

Kiedy nie przyjmować leku Scemblix

- jeśli pacjent ma uczulenie na asciminib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Scemblix należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli którakolwiek z niżej wymienionych sytuacji odnosi się do pacjenta:

- jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występował silny ból w górnej części brzucha, który może być spowodowany problemami dotyczącymi trzustki (zapalenie trzustki).
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek występował lub możliwe jest, że obecnie występuje zapalenie wątroby typu B, ponieważ Scemblix może spowodować ponowną aktywację zapalenia wątroby typu B. Lekarz przeprowadzi dokładną kontrolę stanu pacjenta pod kątem objawów tego zakażenia przed rozpoczęciem leczenia.

Należy natychmiast poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli podczas leczenia lekiem Scemblix u pacjenta wystąpi którakolwiek z poniższych sytuacji:

- jeśli u pacjenta wystąpi osłabienie, samoistne krwawienie lub powstawanie siniaków i częste zakażenia z takimi objawami, jak gorączka, dreszcze, ból gardła lub owrzodzenia w jamie ustnej. Mogą to być objawy osłabionej czynności szpiku kostnego, powodujące mielosupresję (zmniejszenie liczby białych krwinek, czerwonych krwinek i płytek krwi).
- jeśli badania krwi wykażą zwiększoną aktywność enzymów zwanych lipazą i amylazą (objawy uszkodzenia trzustki, zwane także toksycznym działaniem na trzustkę).
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia serca lub zaburzenia rytmu serca, takie jak nieregularne bicie serca lub zaburzenia czynności elektrycznej serca zwane wydłużeniem odstępu QT, które można zaobserwować w zapisie elektrokardiograficznym (EKG).
- jeśli badania krwi wykażą, że u pacjenta występuje małe stężenie potasu lub magnezu (hipokaliemia lub hipomagnezemia).
- jeśli pacjent jest leczony lekami, które mogą mieć niepożądane działanie na serce (częstoskurcz typu *torsades de pointes*) (patrz „Scemblix a inne leki”).
- jeśli u pacjenta występuje ból głowy, zawroty głowy, ból w klatce piersiowej lub duszność (możliwe objawy wysokiego ciśnienia krwi zwanego także nadciśnieniem).

Kontrola podczas leczenia lekiem Scemblix

Lekarz będzie regularnie kontrolował stan pacjenta, aby sprawdzić, czy leczenie odnosi pożądany skutek. Podczas leczenia pacjent będzie regularnie poddawany badaniom takim jak badania krwi.

Badania te umożliwią kontrolę:

- liczby komórek krwi (krwinek białych, krwinek czerwonych i płytek krwi).
- aktywność enzymów trzustkowych (amylazy i lipazy).
- stężenie elektrolitów (potasu, magnezu).
- częstość akcji serca i ciśnienie krwi.

Dzieci i młodzież

Tego leku nie należy podawać dzieciom lub młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Scemblix a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. W szczególności należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje następujące leki:

- leki zwykle stosowane w leczeniu napadów drgawkowych, takie jak karbamazepina, fenobarbital lub fenytoina.
- leki stosowane w leczeniu bólu i (lub) jako środki uspokajające przed lub w trakcie zabiegów medycznych lub chirurgicznych, takie jak alfentanyl lub fentanyl.
- leki stosowane w leczeniu migreny lub otępienia, takie jak dihydroergotamina lub ergotamina.
- leki, które mogą mieć niepożądany wpływ na czynność elektryczną serca (częstoskurcz typu *torsades de pointes*), takie jak beprydyl, chlorochina, klarytromycyna, halofantryna, haloperidol, metadon, moksyflokscyna lub pimozyd.
- leki stosowane w celu zmniejszenia zdolności krzepnięcia krwi, takie jak warfaryna.
- ziele dziurawca zwyczajnego (zwane także *Hypericum perforatum*), lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji.

Jeśli pacjent już przyjmuje lek Scemblix, powinien powiedzieć lekarzowi, jeśli przepisano mu jakiegokolwiek nowy lek.

Należy zapytać lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent ma wątpliwości, czy lek stosowany przez pacjenta jest jednym z leków zamieszczonych na powyższej liście.

Stosowanie leku Scemblix z jedzeniem i piciem

Leku nie należy przyjmować z jedzeniem. Lek należy przyjmować co najmniej 2 godziny po i 1 godzinę przed spożyciem pokarmu. Więcej informacji, patrz punkt 3 „Kiedy przyjmować lek Scemblix”.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Scemblix może mieć szkodliwe działanie na nienarodzone dziecko. Pacjentki zdolne do zajścia w ciążę zostaną poinformowane przez lekarza o potencjalnych zagrożeniach związanych z przyjmowaniem leku w okresie ciąży lub karmienia piersią.

U kobiet zdolnych do zajścia w ciążę lekarz może zlecić test ciążowy przed rozpoczęciem leczenia lekiem Scemblix.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub uważa, że może być w ciąży po rozpoczęciu leczenia lekiem Scemblix, powinna natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Porada dotycząca antykoncepcji dla kobiet

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia lekiem Scemblix i przez co najmniej 3 dni po zaprzestaniu przyjmowania leku, aby uniknąć zajścia w ciążę. Należy zapytać lekarza o skuteczne metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy Scemblix przenika do mleka kobiecego. Dlatego nie należy karmić piersią podczas przyjmowania leku i przez co najmniej 3 dni po zakończeniu przyjmowania leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten lek nie ma wpływu lub wywiera znikomy wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane (takie jak zawroty głowy lub zaburzenia widzenia) mogące wpływać na zdolność bezpiecznego prowadzenia pojazdów lub korzystania z wszelkich narzędzi lub maszyn po przyjęciu tego leku, należy powstrzymać się od wykonywania tych czynności do czasu ustąpienia wspomnianych działań.

Scemblix zawiera laktozę i sól

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Scemblix

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką ilość leku Scemblix należy przyjąć

Lekarz powie pacjentowi, ile dokładnie tabletek należy przyjmować na dobę i jak je przyjmować.

Zalecana dawka to 1 tabletkę leku Scemblix 40 mg przyjmowana dwa razy na dobę. Należy przyjąć 1 tabletkę, a następnie przyjąć drugą tabletkę po około 12 godzinach.

W zależności od reakcji na leczenie i ewentualnych działań niepożądanych, lekarz może zalecić pacjentowi zmianę na leczenie mniejszą dawką bądź tymczasowe przerwanie lub zakończenie leczenia.

Kiedy przyjmować lek Scemblix

Scemblix należy przyjmować:

- co najmniej 2 godziny po spożyciu pokarmu
- następnie należy odczekać co najmniej 1 godzinę przed ponownym spożyciem pokarmu.

Przyjmowanie leku o tej samej porze każdego dnia pomoże pacjentowi pamiętać o zażywaniu leku.

Jak przyjmować lek Scemblix

Tabletki należy połykać w całości popijając szklanką wody. Nie łamać, nie kruszyć i nie żuć tabletek, co zapewni prawidłowe dawkowanie.

Jak długo przyjmować lek Scemblix

Należy kontynuować przyjmowanie tego leku tak długo, jak to zaleci lekarz. Jest to długotrwałe leczenie, które może potrwać kilka miesięcy lub lat. Lekarz prowadzący będzie regularnie monitorował stan pacjenta, aby sprawdzić, czy leczenie przynosi żądany skutek.

W przypadku pytań dotyczących okresu przyjmowania leku należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Scemblix

Jeśli pacjent przyjął większą ilość tabletek niż powinien lub jeśli ktoś inny przypadkowo przyjął ten lek, należy natychmiast zasięgnąć porady lekarza. Należy pokazać lekarzowi opakowanie z lekiem. Może zajść konieczność leczenia.

Pominięcie przyjęcia leku Scemblix

Jeśli do przyjęcia następnej dawki jest mniej niż 6 godzin, należy opuścić pominiętą dawkę i przyjąć następną dawkę zgodnie z planem.

Jeśli do przyjęcia następnej dawki jest więcej niż 6 godzin, należy przyjąć pominiętą dawkę i zażyć następną dawkę zgodnie z planem.

Przerwanie przyjmowania leku Scemblix

Nie należy przerywać przyjmowania tego leku, chyba, że tak zalecił lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być poważne

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek poważnie działania niepożądane, należy przerwać przyjmowanie tego leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- samoistne krwawienia lub powstawanie siniaków (objawy małej liczby płytek krwi, małopłytkowość)
- gorączka, ból gardła, częste zakażenia (objawy małej liczby białych krwinek, neutropenia)

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100)

- nieregularne bicie serca, zmiana czynności elektrycznej serca (wydłużenie odstępu QT)
- gorączka powyżej 38°C związana z małą liczbą białych krwinek (gorączka neutropeniczna)

Inne możliwe działania niepożądane

Do innych możliwych działań niepożądanych należą działania wymienione niżej. Jeśli działania te nasiliły się, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- zakażenia nosa i gardła (zakażenia górnych dróg oddechowych)
- zmęczenie, uczucie zmęczenia, błądność skóry (objawy małej liczby czerwonych krwinek, niedokrwistość)
- ból głowy, zawroty głowy, ból w klatce piersiowej, duszność (objawy wysokiego ciśnienia krwi, nadciśnienie)
- ból głowy
- zawroty głowy
- kaszel
- wymioty
- biegunka
- nudności
- ból brzucha
- wysypka
- ból mięśni, kości lub stawów (ból mięśniowo-szkieletowy)
- ból stawów
- zmęczenie (uczucie zmęczenia)
- swędzenie (świąd)

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10)

- gorączka, kaszel, trudności z oddychaniem, świszczący oddech (objawy zakażenia dolnych dróg oddechowych)
- grypa
- brak łaknienia
- nieostre widzenie
- suchość oczu
- kołatania
- ból w klatce piersiowej, kaszel, czkawka, szybki oddech, gromadzenie się płynu w okolicy między płucami a klatką piersiową, które, jeśli nasili się może uniemożliwić oddychanie (wysięk opłucnowy)
- duszność, utrudnione oddychanie (oznaki duszności)
- ból w klatce piersiowej (pozasercowy ból w klatce piersiowej)
- silny ból w górnej części brzucha (objaw zapalenia trzustki)
- swędząca wysypka (pokrzywka)
- gorączka
- uogólniona opuchlizna (obrzęk)

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100)

- reakcja alergiczna, która może obejmować wysypkę, pokrzywkę, trudności z oddychaniem lub niskie ciśnienie krwi (nadwrażliwość)

Nieprawidłowe wyniki badań krwi

Podczas leczenia mogą pojawić się nieprawidłowe wyniki badań krwi, na podstawie których lekarz ocenia funkcję narządów. Na przykład:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- duża aktywność enzymów lipazy i amylazy (czynność trzustki)
- duża aktywność enzymów zwanych aminotransferazami, w tym aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i gammaglutamylotransferazy (GGT) (czynność wątroby)
- duże stężenie tłuszczów/lipidów

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10)

- duże stężenie substancji o nazwie bilirubina (czynność wątroby)
- duża aktywność enzymu o nazwie fosfokinaza kreatynowa (czynność mięśni)
- duże stężenie cukru we krwi

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku

5. Jak przechowywać lek Scemblix

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku tekturowym po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się jakiegokolwiek uszkodzenie opakowania lub jeśli występują jakiegokolwiek oznaki naruszenia opakowania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Scemblix

- Substancją czynną leku jest asciminib.
Każda 20 mg tabletki powlekane zawiera chlorowoderek asciminibu w ilości odpowiadającej 20 mg asciminibu.
Każda 40 mg tabletki powlekane zawiera chlorowoderek asciminibu w ilości odpowiadającej 40 mg asciminibu.
- Pozostałe składniki to:
Tabletki powlekane 20 mg i 40 mg: laktoza jednowodna, celuloza mikrokryształiczna (E460i), hydroksypropyloceluloza (E463), kroskarmeloza sodowa (E468), alkohol poliwinylowy (E1203), tytanu dwutlenek (E171), magnezu stearynian, talk (E553b), krzemionka koloidalna, lecytyna (E322), guma ksantanowa (E415), żelaza tlenek czerwony (E172).
Tylko tabletki powlekane 20 mg: żelaza tlenek żółty (E172)
Tylko tabletki powlekane 40 mg: żelaza tlenek czarny (E172).
Patrz „Scemblix zawiera laktozę i sól” w punkcie 2.

Jak wygląda lek Scemblix i co zawiera opakowanie

Scemblix 20 mg tabletki powlekane (tabletki): bladeżółta, okrągła, obustronnie wypukła tabletki o ściętych krawędziach, o przybliżonej średnicy 6 mm, z wytłoczonym logo firmy po jednej stronie i „20” po drugiej stronie tabletki.

Scemblix 40 mg tabletki powlekane (tabletki): fioletowo-biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletki o ściętych krawędziach, o przybliżonej średnicy 8 mm, z wytłoczonym logo firmy po jednej stronie i „40” po drugiej stronie tabletki.

Scemblix jest dostępny w blistrach zawierających 10 tabletek powlekanych.

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

Opakowania zawierające 20 lub 60 tabletek powlekanych.

Produkt leczniczy Scemblix 40 mg tabletki powlekane jest również dostępny w opakowaniach zbiorczych zawierających 180 (3 opakowania po 60) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

Wytwórca

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Hiszpania

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Norymberga
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji asciminib, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących nadwrażliwości, pochodzących z badania klinicznego (badań klinicznych) i programów kontrolowanego dostępu, obejmujących w trzech przypadkach bliski związek czasowy, a w dwóch przypadkach podwójnie dodatni wynik ponownego włączenia leku oraz biorąc pod uwagę reakcje nadwrażliwości, które są częste po zastosowaniu innych inhibitorów kinazy tyrozynowej, komitet PRAC uważa, że związek przyczynowy pomiędzy asciminibem a nadwrażliwością jest uzasadniony. Komitet PRAC doszedł do wniosku, że druki informacyjne produktów zawierających asciminib powinny zostać odpowiednio zmienione.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji asciminib komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) substancję czynną asciminib pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.