

▼ Niniejszy lek 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 ChPL.

Scemblix

Asciminib

Postać, skład

Tabletka powlekana. Każda tabletka zawiera 21,62 mg chlorowodoru asciminibu, co odpowiada 20 mg asciminibu, lub 43,24 mg chlorowodoru asciminibu, co odpowiada 40 mg asciminibu, lub 108,10 mg chlorowodoru asciminibu, co odpowiada 100 mg asciminibu.

Każda tabletka zawiera odpowiednio 43 mg, 86 mg lub 216 mg laktozy jednowodnej. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz ChPL.

Wskazania

Lek Scemblix jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej (Ph+ CML-CP) (patrz ChPL).

Lek Scemblix jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z Ph+ CML-CP z mutacją T315I, którzy są oporni na ponatynib, nie tolerują tego leku lub nie kwalifikują się do jego stosowania (patrz ChPL).

Dawkowanie

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

Dawkowanie

Ph+ CML-CP

Zalecana całkowita dawka dobową asciminibu wynosi 80 mg. Asciminib można przyjmować doustnie w dawce 80 mg raz na dobę, mniej więcej o tej samej porze, lub w dawce 40 mg dwa razy na dobę w przybliżeniu co 12 godzin (patrz punkt 4.4).

Pacjenci przechodzący z dawki 40 mg dwa razy na dobę na dawkę 80 mg raz na dobę powinni rozpocząć przyjmowanie asciminibu w dawce 80 mg raz na dobę około 12 godzin po przyjęciu ostatniej dawki 40 mg, a następnie kontynuować przyjmowanie dawki 80 mg raz na dobę.

Pacjenci przechodzący z dawki 80 mg raz na dobę na dawkę 40 mg dwa razy na dobę powinni rozpocząć przyjmowanie asciminibu w dawce 40 mg dwa razy na dobę około 24 godziny po ostatniej dawce przyjmowanej raz na dobę, a następnie kontynuować przyjmowanie dawki 40 mg dwa razy na dobę w przybliżeniu co 12 godzin.

Decyzja o odpowiednim schemacie dawkowania powinna być podjęta według uznania lekarza przepisującego lek zgodnie z potrzebami pacjenta.

Ph+ CML-CP z mutacją T315I u pacjentów opornych na ponatynib, nietolerujących tego leku lub niekwalifikujących się do jego stosowania

Zalecana dawka wynosi 200 mg dwa razy na dobę w przybliżeniu co 12 godzin.

Stosowanie tabletek powlekanych o mocy 100 mg jest ograniczone do pacjentów z Ph+ CML-CP z mutacją T315I.

Pominięcie dawki

Schemat dawkowania raz na dobę:

Jeśli od czasu przyjęcia dawki minęło mniej niż 12 godzin, należy ją przyjąć, a kolejną dawkę należy zażyć zgodnie z planem.

Jeśli od czasu przyjęcia dawki minęło więcej niż około 12 godzin, należy ją pominąć i przyjąć kolejną dawkę zgodnie z planem.

Schemat dawkowania dwa razy na dobę:

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

Ph+ CML-CP

Dawka początkowa wynosi 80 mg raz na dobę lub 40 mg dwa razy na dobę, natomiast dawka zmniejszona wynosi odpowiednio 40 mg raz na dobę lub 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 wznawiać u pacjentów nietolerujących dawki 40 mg raz na dobę lub 20 mg dwa razy na dobę.

Ph+ CML-CP z mutacją T315I u pacjentów opornych na ponatynib, nietolerujących tego leku lub niekwalifikujących się do jego stosowania

Dawka początkowa wynosi 200 mg dwa razy na dobę, natomiast dawka zmniejszona wynosi 160 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 wznawiać u pacjentów nietolerujących dawki 160 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 $<50 \times 10^9/l$	Wstrzymać podawanie asciminibu do czasu, gdy ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ i (lub) PLT $\geq 50 \times 10^9/l$. Jeśli powrót do tych wartości nastąpi: • W ciągu 2 tygodni: wznowić leczenie od dawki początkowej. • Po ponad 2 tygodniach: wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. 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.
Bezobjawowe zwiększenie aktywności amylazy i (lub) lipazy	
Zwiększenie $>2,0 \times$ GGN	Wstrzymać podawanie asciminibu do czasu powrotu do wartości $<1,5 \times$ GGN. • Jeśli to działanie niepożądane ustąpi: wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. Jeśli zdarzenia wystąpią ponownie po podaniu zmniejszonej dawki, zakończyć leczenie i nie wznawiać. • Jeśli to działanie niepożądane nie ustąpi: zakończyć leczenie i nie wznawiać. Wykonać badania diagnostyczne w celu wykluczenia zapalenia trzustki.
Niehematologiczne działania niepożądane	
Działania niepożądane w stopniu 3. lub wyższym ¹	Wstrzymać podawanie asciminibu do czasu ustąpienia działań do stopnia 1. lub niższego. • Jeśli działania ustąpią: wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. • Jeśli działania nie ustąpią: zakończyć leczenie i nie wznawiać.

ANC: (ang. absolute neutrophil count) bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych; PLT: płytki krwi; GGN: górna granica normy

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.

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 początkowej u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek przy wszystkich zalecanych dawkach oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek przy całkowitej dawce dobowej wynoszącej 80 mg. Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek przyjmujących dawkę 200 mg asciminibu dwa razy na dobę. W związku z tym nie można podać żadnych zaleceń dotyczących dostosowania dawki. Ze względu na brak danych klinicznych należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek otrzymujących dawkę 200 mg dwa razy na dobę (patrz ChPL).

Zaburzenia czynności wątroby

Brak konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby przy wszystkich zalecanych dawkach oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby przy całkowitej dawce dobowej wynoszącej 80 mg. Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby przyjmujących dawkę 200 mg asciminibu dwa razy na dobę. W związku z tym nie można podać żadnych zaleceń dotyczących dostosowania dawki. Ze względu na brak danych klinicznych należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby otrzymujących dawkę 200 mg dwa razy na dobę (patrz ChPL).

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Lek 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 ChPL).

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w ChPL.

Środki ostrożności/Ostrzeżenia

Ph+ CML-CP z mutacją T315I u pacjentów opornych na ponatynib, nietolerujących tego leku lub niekwalifikujących się do jego stosowania

U pacjentów z Ph+ CML-CP z mutacją T315I leczonych dawką 200 mg dwa razy na dobę należy rozważyć bardzo dokładną kontrolę, ponieważ istnieją niepewności dotyczące potencjalnego wzrostu ryzyka związanego z bezpieczeństwem w porównaniu z całkowitą dawką dobową 80 mg ze względu na niewielką liczbę danych dotyczących 48 pacjentów, z których 34 miało intensywność leczenia >90%.

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 ChPL). 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 ChPL).

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 ChPL). 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 ChPL).

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

Wydłużenie odstępu QT

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

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 w całkowitej dawce dobowej wynoszącej 80 mg jednocześnie z lekami, o których wiadomo, że zwiększają ryzyko wystąpienia częstoskurczu typu *torsades de pointes*.

Należy unikać jednoczesnego podawania asciminibu w dawce 200 mg dwa razy na dobę z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zwiększają ryzyko wystąpienia częstoskurczu typu *torsades de pointes* (patrz ChPL).

Nadciśnienie tętnicze

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

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.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na brak danych klinicznych należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w przypadku podawania dawki 200 mg dwa razy na dobę (patrz ChPL).

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na brak danych klinicznych należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w przypadku podawania dawki 200 mg dwa razy na dobę (patrz ChPL).

Możliwość niższej skuteczności w przypadku dawki 80 mg raz na dobę w porównaniu z dawką 40 mg dwa razy na dobę.

W badaniach klinicznych formalnie nie wykazano równoważnej skuteczności różnych dawek. Dane kliniczne, farmakokinetyczne i dane z modelowania ekspozycji-i odpowiedzi u pacjentów z Ph+ CML-CP leczonych wcześniej dwoma lub więcej TKI, wskazują, że schemat dawkowania 40 mg dwa razy na dobę może być skuteczniejszy niż schemat dawkowania 80 mg raz na dobę (patrz ChPL).

Laktoza

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

Sód

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

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ph+ CML (badania: ASCEMBL, X2101, ASC4FIRST)

Do najczęstszych działań niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia (częstość występowania $\geq 20\%$) u pacjentów otrzymujących asciminib należały: bóle mięśniowo-szkieletowe (34,4%), małopłytkowość (28,1%), uczucie zmęczenia (25,4%), zakażenia górnych dróg oddechowych (24,8%), ból głowy (22,8%), neutropenia (21,8%), ból stawów (20,7%) i biegunka (22,5%).

Do najczęstszych działań niepożądanych stopnia ≥ 3 . (częstość występowania $\geq 5\%$) u pacjentów otrzymujących asciminib należały: małopłytkowość (16,5%), neutropenia (13,8%), zwiększona aktywność enzymów trzustkowych (9,4%), nadciśnienie tętnicze (9,2%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 9,9% pacjentów otrzymujących asciminib.

Do najczęstszych ciężkich działań niepożądanych (częstość występowania $\geq 1\%$) należały: wysięk opłucnowy (1,6%), zakażenia dolnych dróg oddechowych (1,6%), małopłytkowość (1,3%), zapalenie trzustki (1,1%) i gorączka (1,1%).

Ph+ CML-CP z mutacją T315I u pacjentów opornych na ponatynib, nietolerujących tego leku lub niekwalifikujących się do jego stosowania (badanie X2101)

Zbiór danych dotyczących bezpieczeństwa dla dawki 200 mg dwa razy na dobę ogranicza się do 48 pacjentów, z których 34 miało intensywność leczenia $>90\%$.

Do najczęstszych działań niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia (częstość występowania $\geq 20\%$) u pacjentów otrzymujących asciminib należały: bóle mięśniowo-szkieletowe (41,7%), uczucie zmęczenia (35,4%), zwiększona aktywność enzymów trzustkowych (31,3%), biegunka (27,1%), nudności (27,1%), zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (25,0%), ból stawów (25,0%), kaszel (22,9%), małopłytkowość (20,8%), wymioty (20,8%) i ból głowy (20,8%).

Do najczęstszych działań niepożądanych stopnia ≥ 3 . (częstość występowania $\geq 5\%$) u pacjentów otrzymujących asciminib należały: zwiększona aktywność enzymów trzustkowych (22,9%), małopłytkowość (16,7%), neutropenia (12,5%), zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (10,4%), nadciśnienie tętnicze (8,3%), niedokrwistość (6,3%), wymioty (6,3%) i ból brzucha (6,3%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 12,5% pacjentów otrzymujących asciminib.

Do najczęstszych ciężkich działań niepożądanych (częstość występowania $\geq 1\%$) należały: ból brzucha (4,2%), wymioty (4,2%), zakażenia dolnych dróg oddechowych (4,2%), zaparcia (2,1%), ból głowy (2,1%), pozasercowy ból w klatce piersiowej (2,1%) i wysięk opłucnowy (2,1%).

Wykaz działań niepożądanych

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania asciminibu oceniono u 556 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 oraz z nowo zdiagnozowaną Ph+ CML-CP w badaniu rejestracyjnym III fazy J12301 (ASC4FIRST). W badaniu ASCEMBL (N=156) pacjenci otrzymywali asciminib w monoterapii w dawce 40 mg dwa razy na dobę. W badaniu X2101 (N=200) 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. Spośród tych pacjentów, 48 z mutacją T315I otrzymywało asciminib w dawce 200 mg dwa razy na dobę. W badaniu ASC4FIRST pacjenci otrzymywali asciminib w monoterapii w dawce 80 mg raz na dobę. Analiza danych zbiorczych wykazała, że mediana czasu trwania ekspozycji na asciminib wyniosła 123,29 tygodnia (zakres: 0,1 do 439 tygodni).

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych 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 ($<1/10\ 000$).

Bardzo często: zakażenie górnych dróg oddechowych¹, małopłytkowość³, neutropenia⁴, niedokrwistość⁵, dyslipidemia⁷, ból głowy, zawroty głowy, nadciśnienie tętnicze⁷⁸, kaszel, zwiększona aktywność enzymów trzustkowych⁹, wymioty, biegunka, nudności, ból brzucha¹⁰, zaparcia, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych¹², wysypka¹⁴, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe¹⁵, ból stawów, uczucie zmęczenia¹⁶.

Często: zakażenie dolnych dróg oddechowych², grypa, niedoczynność tarczycy⁶, zmniejszenie apetytu, hiperglikemia, suchość oka, niewyraźne widzenie, kołatania, wysięk opłucnowy, duszność, pozasercowy ból w klatce piersiowej, zapalenie trzustki¹¹, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi¹³, pokrzywka, obrzęk¹⁷, gorączka¹⁸, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi.

Niebyt często: gorączka neutropeniczna, pancytopenia, nadwrażliwość, 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 Niedoczynność tarczycy obejmuje niedoczynność tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, podwyższone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi, autoimmunologiczną niedoczynność tarczycy i pierwotną niedoczynność tarczycy.
- ⁷ Dyslipidemia obejmuje: hipertriglicerydemię, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, hipercholesterolemię, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, hiperlipidemię i dyslipidemię.
- ⁸ Nadciśnienie tętnicze obejmuje: nadciśnienie tętnicze i wzrost ciśnienia tętniczego krwi.
- ⁹ Zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych obejmuje: zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy i hiperlipazemię.
- ¹⁰ Ból brzucha obejmuje: ból brzucha i ból w górnej części jamy brzusznej.
- ¹¹ Zapalenie trzustki obejmuje: zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki.
- ¹² Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych obejmuje: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy, zwiększenie aktywności aminotransferaz i hipertransaminazemię.
- ¹³ Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi obejmuje: zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej i hiperbilirubinemię.
- ¹⁴ Wysypka obejmuje: wysypkę, wysypkę grudkowo-plamistą i wysypkę ze świądem.
- ¹⁵ 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.
- ¹⁶ Uczucie zmęczenia obejmuje: uczucie zmęczenia i astenię.
- ¹⁷ Obrzęk obejmuje: obrzęk i obrzęk obwodowy.
- ¹⁸ Gorączka obejmuje: gorączkę i zwiększenie temperatury ciała.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zahamowanie czynności szpiku

Małopłytkowość wystąpiła u 28,1% pacjentów otrzymujących asciminib, a działania w stopniu 3. i 4. zgłoszono u odpowiednio 7% i 9,5% pacjentów. U pacjentów z małopłytkowością stopnia ≥ 3 . mediana czasu do pierwszego wystąpienia działań wyniosła 6 tygodni (zakres: 0,14 do 64,14 tygodnia), a mediana czasu trwania dowolnego występującego działania wyniosła 1,57 tygodnia (95% CI, zakres: 1,43 do 2 tygodni). U 2% pacjentów otrzymujących asciminib zakończono i nie wznawiano leczenia asciminibem z powodu małopłytkowości, podczas gdy leczenie asciminibem zostało czasowo wstrzymane u 12,6% pacjentów z powodu działania niepożądanego. Małopłytkowość wystąpiła u 20,8% pacjentów z mutacją T315I otrzymujących asciminib, a działania w stopniu 3. i 4. zgłoszono u 16,7 pacjentów. U pacjentów z małopłytkowością stopnia ≥ 3 . mediana czasu do pierwszego wystąpienia działań wyniosła 8,36 tygodnia (zakres: 1,43 do 38,43 tygodnia), a mediana czasu trwania dowolnego występującego działania wyniosła 4,29 tygodnia (95% CI, zakres: 1,71 do 5,71 tygodnia). U 2,1% pacjentów z mutacją T315I otrzymujących asciminib zakończono i nie wznawiano leczenia asciminibem z powodu małopłytkowości, podczas gdy leczenie asciminibem zostało czasowo wstrzymane u 6,3% pacjentów z powodu działania niepożądanego. Neutropenia wystąpiła u 21,8% pacjentów otrzymujących asciminib, a działania w stopniu 3. i 4. zgłoszono u odpowiednio 7,6% i 6,3% pacjentów. U pacjentów z neutropenią stopnia ≥ 3 . mediana czasu do pierwszego wystąpienia działań wyniosła 7,14 tygodnia (zakres: 0,14 do 180,1 tygodnia), a mediana czasu trwania dowolnego występującego działania wyniosła 1,86 tygodnia (95% CI, zakres: 1,29 do 2 tygodni). U 1,3% pacjentów otrzymujących asciminib zakończono i nie wznawiano

leczenia asciminibem z powodu neutropenii, podczas gdy leczenie asciminibem zostało czasowo wstrzymane u 9,4% pacjentów z powodu działania niepożądanego.

Neutropenia wystąpiła u 16,7% pacjentów z mutacją T315I otrzymujących asciminib, a działania w stopniu 3. i 4. zgłoszono u 12,5% pacjentów. U pacjentów z neutropenią stopnia ≥ 3 . mediana czasu do pierwszego wystąpienia działań wyniosła 4,14 tygodnia (zakres: 0,14 do 16,57 tygodnia), a mediana czasu trwania dowolnego występującego działania wyniosła 2,86 tygodnia (95% CI, zakres: 1,57 do 4,57 tygodnia). U 2,1% pacjentów z mutacją T315I otrzymujących asciminib zakończono i nie wznawiano leczenia asciminibem z powodu neutropenii, podczas gdy leczenie asciminibem zostało czasowo wstrzymane u 2,1% pacjentów z powodu działania niepożądanego. Niedokrwistość wystąpiła u 12,9% pacjentów otrzymujących asciminib, a działania w stopniu 3. wystąpiły u 4,1% pacjentów. U pacjentów z niedokrwistością stopnia ≥ 3 . mediana czasu do pierwszego wystąpienia działań wyniosła 24,14 tygodnia (zakres: 0,14 do 207 tygodni), a mediana czasu trwania dowolnego występującego działania wyniosła 0,86 tygodnia (95% CI, zakres: 0,29 do 1,71 tygodnia). Leczenie asciminibem zostało czasowo wstrzymane u 0,5% pacjentów z powodu działania niepożądanego.

Niedokrwistość wystąpiła u 10,4% pacjentów z mutacją T315I otrzymujących asciminib, a działania w stopniu 3. i 4. zgłoszono u 6,3% pacjentów. U pacjentów z niedokrwistością stopnia ≥ 3 . mediana czasu do pierwszego wystąpienia działań wyniosła 38,43 tygodnia (zakres: 24,14 do 131 tygodni), a mediana czasu trwania dowolnego występującego działania wyniosła 0,86 tygodnia (95% CI, zakres: 0,14 do NE [nieoszacowane] tygodni).

Toksyczne działanie na trzustkę

Zapalenie trzustki wystąpiło u 2% pacjentów otrzymujących asciminib, a działania stopnia 3. Wystąpiły u 1,1% pacjentów. U 0,5% pacjentów otrzymujących asciminib leczenie asciminibem zakończono i nie wznawiano 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 19,8% pacjentów otrzymujących asciminib, przy czym działania stopnia 3. i 4. wystąpiły u odpowiednio 7,4% i 2% pacjentów. Wśród pacjentów ze zwiększeniem aktywności enzymów trzustkowych u 2% pacjentów leczenie asciminibem zostało definitywnie zakończone z powodu działania niepożądanego.

Zapalenie trzustki wystąpiło u 2,1% pacjentów z mutacją T315I otrzymujących asciminib. Zwiększenie aktywności lipazy i amylazy w surowicy wystąpiło u 31,3% pacjentów z mutacją T315I otrzymujących asciminib, przy czym działania stopnia 3. i 4. wystąpiły u 22,9% pacjentów. U 2,1% pacjentów z mutacją T315I otrzymujących asciminib zakończono i nie wznawiano leczenia asciminibem z powodu zwiększonej aktywności enzymów trzustkowych, natomiast leczenie asciminibem zostało czasowo wstrzymane u 16,7% pacjentów z powodu działania niepożądanego.

Wydłużenie odstępu QT

Wydłużenie odstępu QT obserwowane w badaniu elektrokardiograficznym wystąpiło u 0,9% 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 17,1% pacjentów otrzymujących asciminib, a działania stopnia 3. i 4. zgłoszono odpowiednio u 9% i 0,2% pacjentów. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w stopniu ≥ 3 ., mediana czasu do pierwszego wystąpienia działań wyniosła 40,14 tygodnia (zakres: 0,14 do 365 tygodni). Leczenie asciminibem zostało czasowo wstrzymane u 0,9% pacjentów z powodu działania niepożądanego.

Nadciśnienie tętnicze wystąpiło u 14,6% pacjentów z mutacją T315I otrzymujących asciminib, a działania stopnia 3. i 4. zgłoszono u 8,3% pacjentów. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w stopniu ≥ 3 ., mediana czasu do pierwszego wystąpienia działań wyniosła 32,64 tygodnia (zakres: 11,14 do 277,3 tygodnia), a mediana czasu trwania dowolnego występującego działania wyniosła 7,57 tygodnia (95% CI, zakres: 2,14 do NE [nieoszacowane] tygodni).

Nieprawidłowe wyniki w badaniach laboratoryjnych

W badaniu ASCEMBL zmniejszenie stężenia fosforanów wystąpiło jako nieprawidłowy wynik w badaniach laboratoryjnych u 17,9% (wszystkie stopnie) i 7,1% (stopień 3./4.) spośród 156 pacjentów otrzymujących asciminib w dawce 40 mg dwa razy na dobę. W badaniu ASC4FIRST zmniejszenie

stężenia fosforanów w oparciu o normalne zakresy wystąpiło jako nieprawidłowy wynik w badaniach laboratoryjnych u 20,5% (wszystkie stopnie) spośród 200 pacjentów otrzymujących asciminib w dawce 80 mg raz na dobę.

W badaniu X2101 zmniejszenie stężenia fosforanów wystąpiło jako nieprawidłowy wynik w badaniach laboratoryjnych u 47,9% (wszystkie stopnie) i 8,3% (stopień 3./4.) spośród 48 pacjentów otrzymujących asciminib w dawce 200 mg dwa razy na dobę.

Zwiększenie stężenia AlAT, AspAT i bilirubiny wystąpiło jako nieprawidłowe wyniki w badaniach laboratoryjnych odpowiednio u 50%, 37,5% i 25% (wszystkie stopnie) spośród 48 pacjentów otrzymujących asciminib w dawce 200 mg dwa razy na dobę. Wśród tych pacjentów wzrost AlAT $\geq$ stopnia 3. i wzrost AspAT $\geq$ stopnia 3. odnotowano odpowiednio u 8,3% i 2,1% pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu leku do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych.

Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania leku. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Pozwolenia Komisji Europejskiej na dopuszczenie do obrotu nr:

EU/1/22/1670/001-007

Kategoria dostępności: Rpz - Lek wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania

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

Uwaga: Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z pełną informacją o leku.

PEŁNA INFORMACJA O LEKU JEST DOSTĘPNA w Novartis Poland Sp. z o.o., 02-674 Warszawa, ul. Marynarska 15, tel. +48 22 375 48 88

Opracowano: 06/2026