▼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 chlorowodorku 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 chlorowodorku 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 (tabletka).

Scemblix 20 mg tabletki powlekane

Bladożółte, 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) (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 całkowita dawka dobowa 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.

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
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.

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

Działania niepożądane	Modyfikacja dawki
Małopłytkowość i (lub) neutropenia	
ANC <1,0 x 10^9/l i (lub) PLT <50 x 10^9/l	Wstrzymać podawanie asciminibu do czasu, gdy ANC ≥1 x 10^9/l i (lub) PLT ≥50 x 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 ≥1 x 10^9/l i PLT ≥50 x 10^9/l, następnie wznowić leczenie w zmniejszonej dawce.
Bezobjawowe zwiększenie aktywności amylazy i (lub) lipazy	
Zwiększenie >2,0 x GGN	Wstrzymać podawanie asciminibu do czasu powrotu do wartości <1,5 x 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
[1]Na 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 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. Nosicieli 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.

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 punkty 5.1 i 5.2).

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, moksyfloksacyną 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. Po jednoczesnym podaniu silnego induktora (fenytoina) AUC_{inf} i C_{max} asciminibu zmniejszyło się odpowiednio o 34% i 22% u zdrowych osób otrzymujących pojedynczą dawkę 200 mg.

Należy zachować ostrożność podając asciminib jednocześnie z silnymi induktorami CYP3A4, w tym m.in. karbamazepiną, fenobarbitalem, 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.

Substraty OATP1B lub BCRP
W oparciu o modelowanie fizjologiczne (ang. physiologically-based pharmacokinetic modelling, PBPK) stwierdzono, że należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania asciminibu z substratami BCRP, w tym między innymi sulfasalazyną, metotreksatem i rozuwastatyną. Nie przeprowadzono żadnego badania klinicznego dotyczącego interakcji z BCRP.

Po jednoczesnym podaniu asciminibu w dawce 80 mg raz na dobę z substratami OATP1B, CYP3A4 i P-gp (atorwastatyna) AUC_{inf} i C_{max} atorwastatyny zwiększyło się odpowiednio o 14% i 24% u zdrowych osób. Wystąpienie klinicznie istotnych interakcji między produktem leczniczym Scemblix a substratami OATP1B jest mało prawdopodobne.

Substraty glikoproteiny P (P-gp) o wąskim indeksie terapeutycznym
Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania asciminibu z substratami P-gp, o których wiadomo, że mają wąski indeks terapeutyczny, w tym między innymi z digoksyną, dabigatranem i kolchicyną (patrz punkt 5.2). Dostosowanie dawki asciminibu nie jest wymagane.

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 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/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 obsługiwania maszyn

Asciminib nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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 obsługiwania 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 ≥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 (20,7%).

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

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 9,9% pacjentów otrzymujących asciminib.
Do najczęstszych ciężkich działań niepożądanych (częstość występowania ≥1%) należały: wysięk opłucnowy (1,6%), zakażenia dolnych dróg oddechowych (1,6%), małopłytkowość (1,3%), zapalenie trzustki (1,1%) i gorączka (1,1%).

Tabelaryczne zestawienie 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 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.
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 (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 (≥1/10); często (≥1/100 to <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥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, pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
Zaburzenia endokrynologiczne	Często	Niedoczynność tarczycy[6]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Dyslipidemia[7]
	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[8]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel
	Często	Wysięk opłucnowy, duszność, pozasercowy ból w klatce piersiowej
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Zwiększona aktywność enzymów trzustkowych[9], wymioty, biegunka, nudności, ból brzucha[10], zaparcia
	Często	Zapalenie trzustki[11]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych[12]
	Często	Zwiększenie stężenie bilirubiny we krwi[13]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka[14], świąd
	Często	Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle mięśniowo-szkieletowe[15], ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia[16]
	Często	Obrzęk[17], gorączka[18]

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] 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.

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 180,14 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.

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.

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.

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.

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.

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 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.

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 ± 0,21 i 7,64 ± 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 (ΔQTcF) 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 ΔQTcF wyniosła 3,35 ms (górna granica 90% CI: 4,43 ms) dla asciminibu podawanego w dawce 40 mg dwa razy na dobę i 3,64 ms (górna granica 90% CI: 4,68 ms) dla asciminibu podawanego w dawce 80 mg raz na dobę. Patrz punkt 4.4.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nowo zdiagnozowana Ph+ CML-CP
Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania asciminibu w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowaną białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej (Ph+ CML-CP) oceniono w wieloośrodkowym, randomizowanym otwartym badaniu klinicznym III fazy ASC4FIRST z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie.

W badaniu tym łącznie 405 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej asciminib lub wybrane przez badacza inhibitory kinazy tyrozynowej (IS TKI). Przed randomizacją badacz wybrał TKI (imatynib lub TKI drugiej generacji [2G]), który miał być stosowany w przypadku randomizacji do grupy porównawczej, na podstawie charakterystyki pacjentów i chorób współistniejących. Pacjentów podzielono według grup ryzyka długoterminowego przeżycia (wskaźnik ELTS) określonych w europejskim badaniu EUTOS (niskie, średnie, wysokie) oraz wyboru TKI przed randomizacją (warstwa imatynibu lub 2G TKI). Pacjenci kontynuowali leczenie do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub niepowodzenia leczenia.

Wśród pacjentów było 36,8% kobiet i 63,2% mężczyzn, a mediana wieku wynosiła 51 lat (zakres: od 18 do 86 lat). Spośród 405 pacjentów 23,5% było w wieku 65 lat i starszych, a 6,2% było w wieku 75 lat i starszych. Pacjenci należeli do rasy białej (53,8%), azjatyckiej (44,4%), czarnej (1%) i 0,7%

nieznanej. Charakterystyka demograficzna w grupach otrzymujących imatynib (N=203) i 2G TKI (N=202) była następująca:

- Średni wiek: odpowiednio 55 lat i 43 lata;
- Grupa wysokiego ryzyka według skali ELTS: odpowiednio 8,4% i 13,9%;
- Grupa Framingham z wysokim ryzykiem zaburzeń sercowo-naczyniowych: odpowiednio 35,5% i 17,8%.

Charakterystyka demograficzna była zrównoważona w grupach otrzymujących asciminib i IS TKI, a także w obu ramionach w grupach otrzymujących imatynib i 2G TKI.

Spośród 405 pacjentów 200 otrzymało asciminib, a 201 otrzymało IS TKI. Spośród 201 pacjentów, którzy otrzymali IS TKI, 99 było leczonych imatynibem, 49 nilotynibem, 42 dasatynibem, a 11 bosutynibem. Czterech pacjentów nie otrzymało żadnego leczenia.

Mediana czasu trwania randomizowanego leczenia wyniosła 26,6 miesiąca (zakres: od 0,16 do 35,58 miesiąca) dla pacjentów otrzymujących asciminib i 25 miesięcy (zakres: od 0,3 do 34,53 miesiąca) dla pacjentów otrzymujących IS TKI. Po 96 tygodniach 81,6% pacjentów otrzymujących asciminib i 60,3% pacjentów otrzymujących IS TKI nadal było leczonych.

Wyniki
Badanie miało wiele głównych celów związanych z oceną głównej odpowiedzi molekularnej (MMR) po 48 tygodniach. Jeden z głównych celów polegał na ocenie asciminibu w porównaniu z IS TKI. Drugi główny cel polegał na ocenie asciminibu w porównaniu z IS TKI w grupie imatynibu. Kluczowy cel drugorzędny polegał na ocenie MMR po 96 tygodniach dla asciminibu w porównaniu zarówno z IS-TKI, jak i IS-TKI w grupie imatynibu. Cele drugorzędne obejmowały ocenę MMR po 48 i 96 tygodniach dla asciminibu w porównaniu z IS TKI w grupie 2G TKI.

Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności w badaniu ASC4FIRST podsumowano w tabeli 3.

Tabela 3 Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z nowo zdiagnozowaną Ph+ CML-CP (ASC4FIRST)

Asciminib 80 mg raz na dobę		IS TKI[1] 100-400 mg raz lub dwa razy na dobę			Różnica (95% CI)[2]	Wartość p
		Wszyscy pacjenci (N=204)	Imatynib (N=102)	2G TKI (N=102)		
Odsetek MMR, % (95% CI) po 48 tygodniach						
Wszyscy pacjenci (N=201)	67,66 (60,72, 74,07)	49,02 (41,97, 56,10)			18,88 (9,59, 28,17)	<0,001[3]
Imatynib (N=101)	69,31 (59,34, 78,10)		40,2 (30,61, 50,37)		29,55 (16,91, 42,18)	<0,001[4]
2G TKI (N=100)	66 (55,85, 75,18)			57,84 (47,66, 67,56)	8,17 (-5,14, 21,47)	Formalnie nie badano
Odsetek MMR, % (95% CI) po 96 tygodniach						
Wszyscy pacjenci (N=201)	74,13 (67,50, 80,03)	51,96 (44,87, 58,99)			22,42 (13,55, 31,29)	<0,001[3]
Imatynib (N=101)	76,24 (66,74, 84,14)		47,06 (37,10, 57,20)		29,68 (17,57, 41,79)	<0,001[4]
2G TKI (N=100)	72 (62,13, 80,52)			56,86 (46,68, 66,63)	15,14 (2,32, 27,95)	Formalnie nie badano

Skróty: MMR, znacząca odpowiedź molekularna (BCR::ABL1IS ≤0,1%); IS TKI, wybrane przez badacza inhibitory kinazy tyrozynowej; 2G TKI, inhibitory kinazy tyrozynowej drugiej generacji; PRS TKI, wybór TKI przed randomizacją.

1 IS TKI obejmują imatynib (400 mg raz na dobę) oraz 2G TKI, tj. nilotynib (300 mg dwa razy na dobę), dasatynib (100 mg raz na dobę) lub bosutynib (400 mg raz na dobę).

2 Oszacowano na podstawie wspólnej różnicy ryzyka, podzielonej według grup ryzyka PRS TKI i ELTS w punkcie początkowym.

3 Skorygowana wartość p przy użyciu jednostronnego testu Cochrana-Mantela-Haenszela, stratyfikowanego według PRS TKI i grup ryzyka ELTS w punkcie początkowym.

4 Skorygowana wartość p przy użyciu jednostronnego testu Cochrana-Mantela-Haenszela, stratyfikowanego według grup ryzyka ELTS w punkcie początkowym.

Mediana czasu do osiągnięcia MMR u pacjentów, którzy otrzymali asciminib, IS TKI, IS TKI w grupie imatynibu i IS TKI w grupie 2G TKI wyniosła odpowiednio: 24,3 tygodnia (95% CI: 24,1 do 24,6 tygodnia), 36,4 tygodnia (95% CI: 36,1 do 48,6 tygodnia), 48,6 tygodnia (95% CI: 36 do 60,0 tygodnia) i 36,1 tygodnia (95% CI: 24,4 do 48,1 tygodnia).

Wskaźniki MMR po 96 tygodniach według grup ryzyka ELTS u pacjentów otrzymujących asciminib, IS TKI, IS TKI w grupie imatynibu i IS TKI w grupie 2G TKI wyniosły odpowiednio: 80,3%, 64,8%, 62,5% i 67,2% dla niskiego ryzyka; 66,1%, 35,1%, 23,3% i 48,2% odpowiednio dla ryzyka pośredniego; 60,9%, 22,7%, 12,5% i 28,6% odpowiednio dla ryzyka wysokiego.

W ciągu 96 tygodni MR4.0 osiągnięty przez pacjentów otrzymujących asciminib, IS TKI, IS TKI w grupie imatynibu i IS TKI w grupie 2G TKI wyniósł odpowiednio: 52,7%, 34,3%, 28,4% i 40,2%. W 96. tygodniu MR4.5 osiągnięty przez pacjentów otrzymujących asciminib, IS TKI, IS TKI w grupie imatynibu i IS TKI w grupie 2G TKI wyniósł odpowiednio: 36,3%, 21,6%, 15,7% i 27,5%.

Współczynnik ryzyka czasu do przerwania leczenia badanym lekiem z powodu zdarzeń niepożądanych (TTDAE) dla pacjentów otrzymujących asciminib w porównaniu z 2G TKI oraz asciminib w porównaniu z imatynibem wynosi odpowiednio 0,46 (95% CI: 0,215, 0,997) i 0,38 (95% CI: 0,178, 0,818). Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu pierwszych 24 miesięcy leczenia wyniosło 5,5% (95% CI: 2,9, 9,3), 13,1% (95% CI: 7,4, 20,6) i 12,7% (95% CI: 7,1, 20) odpowiednio dla pacjentów otrzymujących asciminib, imatynib i 2G TKI.

Ph+ CML-CP leczonych wcześniej dwoma lub więcej TKI
Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania asciminibu w leczeniu pacjentów z 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 leczonych wcześniej dwoma lub więcej TKI 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 156 tygodni (zakres: 0,1 do 256,3 tygodnia) u pacjentów otrzymujących asciminib i 30,5 tygodnia (zakres: 1 do 239,3 tygodnia) 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 ≤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 4.

Tabela 4 Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z Ph+ CML-CP leczonych wcześniej 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**
Odsetek MMR, % (95% CI) po 24 tygodniach	**N=157** 25,48 (18,87, 33,04)	**N=76** 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]
Odsetek CCyR, % (95% CI) po 24 tygodniach	**N=103[3]** 40,78 (31,20, 50,90)	**N=62[3]** 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 Cochrana-Mantela-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 120 tygodni wyniósł 97% (95% CI: 88,6, 99,2).

Ocena schematów dawkowania 80 mg raz na dobę i 40 mg dwa razy na dobę w przypadku Ph+ CML-CP, po wcześniejszym leczeniu dwoma lub więcej TKI w badaniu (ASC4OPT)
Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania asciminibu w dawce 40 mg dwa razy na dobę i 80 mg raz na dobę u pacjentów z Ph+ CML-CP leczonych wcześniej dwoma lub więcej TKI, oceniono w wieloośrodkowym, otwartym badaniu klinicznym III fazy A2302 (ASC4OPT) dotyczącym optymalizacji leczenia. W badaniu tym 169 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej dawkę 40 mg dwa razy na dobę (n=85) lub dawkę 80 mg raz na dobę (n=84). Głównym celem badania było oszacowanie ogólnego MMR asciminibu po 48 tygodniach. Wyniki przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5 Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z Ph+ CML-CP leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej (ASC4OPT)

	Asciminib 40 mg dwa razy na dobę i 80 mg raz na dobę	Asciminib 40 mg dwa razy na dobę	Asciminib 80 mg raz na dobę	Różnica (95% CI)[2]	Wartość p
	N=169	**N=85**	**N=84**		
Odsetek MMR, % (95% CI)[1] po 48 tygodniach	38,46 (31,09, 46,24)	42,35 (31,70, 53,55)	34,52 (24,48, 45,69)	-7,83 (-22,45, 6,79)	Formalnie nie badano

[1] Przedział ufności Cloppera-Pearsona 95% CI dla wskaźnika odpowiedzi
[2] Przedział ufności Walda 95% CI

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}, AUC_{tau} i C_{min} w stanie stacjonarnym wynosi odpowiednio 793 ng/ml (49%), 5 262 ng*h/ml (48%) i 263 ng/ml (68%) po podaniu asciminibu w dawce 40 mg dwa razy na dobę. Średnia geometryczna (geoCV%) C_{max}, AUC_{tau} i C_{min} w stanie stacjonarnym wynosi odpowiednio 1 781 ng/ml (23%), 15 112 ng*h/ml (28%) i 193 ng/ml (40%) po podaniu asciminibu w dawce 80 mg raz 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 niezmienionego 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 7 l/godzinę po podaniu całkowitej dawki dobowej wynoszącej 80 mg, co ustalono na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej. Okres półtrwania asciminibu w fazie eliminacji wynosi od 7 do 15 godzin po podaniu całkowitej dawki dobowej wynoszącej 80 mg.

Liniowość lub nieliniowość

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 osiągano w ciągu 3 dni dla dawki 40 mg podawanej dwa razy na dobę.

Ocena zależności między ekspozycją a reakcją dla dawek 40 mg dwa razy na dobę i 80 mg raz na dobę

Na podstawie modelowania ekspozycji i odpowiedzi z badania A2302 (ASC4OPT) u pacjentów z Ph+ CML-CP leczonych wcześniej dwoma lub więcej TKI przewidziano o 3% większy odsetek MMR w 48. tygodniu dla dawki 40 mg dwa razy na dobę (42,6% [95% CI: 38,4, 46]) niż dla dawki 80 mg raz na dobę (39,6% [95% CI: 35,4, 43]) (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Ocena w warunkach *in vitro* potencjalnych interakcji z lekami

Asciminib jest metabolizowany w kilku szlakach metabolicznych, 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 (lub) BCRP mogą zmieniać ekspozycję na asciminib.

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. Asciminib może zwiększać ekspozycję na produkty lecznicze będące substratami CYP3A4/5 i CYP2C9 (patrz punkt 4.5)

Transportery
Asciminib jest substratem BCRP i P-gp.

Asciminib hamuje działanie BCRP, P-gp i OATP1B przy wartościach Ki wynoszących odpowiednio 24, 22 i 2 mikromola. Na podstawie modeli PBPK stwierdzono, że asciminib może zwiększać ekspozycję na produkty lecznicze będące substratami transporterów P-gp i BCRP.

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- i 8-krotnością ekspozycji osiąganej u pacjentów po podaniu zalecanej dawki odpowiednio 40 mg dwa razy na dobę i 80 mg raz 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 osiągana u pacjentów po podaniu zalecanej dawki 40 mg dwa razy na dobę lub 80 mg raz 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 8- do 18-krotnie (psy i małpy) większej niż wartości osiągane u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę 40 mg dwa razy na dobę lub 80 mg raz 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 retykulocytów) odpowiadał łagodnej, regeneratywnej niedokrwistości hemolitycznej z hemolizą pozanaczyniową. Zmiany te występowały przy ekspozycji na podstawie AUC równoważnej z (szczury) lub 8- do 14-krotnie (psy i małpy) większej niż wartości osiągane u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę 40 mg dwa razy na dobę lub 80 mg raz 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 lub 22-krotnie większą niż wartości osiągane u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę odpowiednio 40 mg dwa razy na dobę lub 80 mg raz 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 większą (szczury) niż wartości osiągane u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę 40 mg dwa razy na dobę lub przy ekspozycji na podstawie AUC będącej równoważną z (małpy) lub 13-krotnie większą (szczury) niż wartości po podaniu zalecanej dawki 80 mg raz 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*.

W 2-letnim badaniu rakotwórczości prowadzonym na szczurach obserwowano nienowotworowe zmiany rozrostowe u samic zwierząt polegające na hiperplazji komórek Sertolego w jajnikach po podaniu dawek odpowiadających lub przewyższających 30 mg/kg/dobę. Łagodne guzy z komórek Sertolego w jajnikach obserwowano u samic szczura po podaniu największej dawki wynoszącej 66 mg/kg/dobę. U samic szczura ekspozycja na asciminib wyrażona w AUC po podaniu dawki 66 mg/kg/dobę była na ogół 8- lub 5-krotnie większa niż ekspozycja osiągana przez pacjentów po zastosowaniu dawki odpowiednio 40 mg dwa razy na dobę lub 80 mg raz na dobę.

Znaczenie kliniczne tych obserwacji jest obecnie nieznane.

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 odchyleń 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/dobę, ekspozycja na postawie AUC była równoważna lub mniejsza niż ekspozycja osiągana u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę odpowiednio 40 mg dwa razy na dobę lub 80 mg raz na dobę. U królików przy wartości NOAEL dla płodu wynoszącej 15 mg/kg/dobę, ekspozycja na podstawie AUC była równoważna lub mniejsza niż ekspozycja osiągana u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę odpowiednio 40 mg dwa razy na dobę lub 80 mg raz 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/dobę, prawdopodobne przy ekspozycji na podstawie AUC stanowiącej 19- lub 13-krotność wartości osiąganych u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę odpowiednio 40 mg dwa razy na dobę lub 80 mg raz 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/dobę. Dla NOAEL 60 mg/kg/dobę, ekspozycja na podstawie C_{max} w osoczu była 15- lub 6-krotnie większa niż ekspozycja u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę odpowiednio 40 mg dwa razy na dobę lub 80 mg raz 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

11/2025

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