

**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  
Scemblix 100 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.

### Scemblix 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 108,10 mg chlorowodoru asciminibu, co odpowiada 100 mg asciminibu.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 216 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.

#### Scemblix 100 mg tabletki powlekane

Jasnoczerwone, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami o przybliżonej średnicy 11 mm, z wytłoczonym logo firmy po jednej stronie i „100” 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).

Produkt leczniczy 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 punkt 5.1).

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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 wznowiać 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 wznowiać u pacjentów nietolerujących dawki 160 mg dwa razy na dobę.

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

| <b>Działania niepożądane</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Modyfikacja dawki</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Małopłytkowość i (lub) neutropenia</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| ANC $<1,0 \times 10^9/l$ i (lub)<br>PLT $<50 \times 10^9/l$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Wstrzymać podawanie asciminibu do czasu, gdy ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ i (lub) PLT $\geq 50 \times 10^9/l$ .<br>Jeśli powrót do tych wartości nastąpi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• W ciągu 2 tygodni: wznowić leczenie od dawki początkowej.</li> <li>• Po ponad 2 tygodniach: wznowić leczenie w zmniejszonej dawce.</li> </ul> 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. |
| <b>Bezobjawowe zwiększenie aktywności amylazy i (lub) lipazy</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Zwiększenie $>2,0 \times$ GGN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Wstrzymać podawanie asciminibu do czasu powrotu do wartości $<1,5 \times$ GGN. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeśli to działanie niepożądane ustąpi: wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. Jeśli zdarzenia wystąpią ponownie po podaniu zmniejszonej dawki, zakończyć leczenie i nie wznowiać.</li> <li>• Jeśli to działanie niepożądane nie ustąpi: zakończyć leczenie i nie wznowiać. Wykonać badania diagnostyczne w celu wykluczenia zapalenia trzustki.</li> </ul>                                                                                                        |
| <b>Niehematologiczne działania niepożądane</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Działania niepożądane w stopniu 3. lub wyższym <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Wstrzymać podawanie asciminibu do czasu ustąpienia działań do stopnia 1. lub niższego. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeśli działania ustąpią: wznowić leczenie w zmniejszonej dawce.</li> <li>• Jeśli działania nie ustąpią: zakończyć leczenie i nie wznowiać.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| ANC: (ang. absolute neutrophil count) bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych; PLT: płytki krwi; GGN: górna granica normy<br><sup>1</sup> 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 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 punkty 4.4 i 5.2).

##### 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 punkty 4.4 i 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**

#### 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 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 hipomagnezmię 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 produktami leczniczymi, 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 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.

#### 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 punkty 4.2 i 5.2).

##### 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 punkty 4.2 i 5.2).

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 powlekana, 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 w całkowitej dawce dobowej wynoszącej 80 mg 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.

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 punkt 5.1).

#### Produkty lecznicze, które mogą zwiększać stężenie asciminibu w osoczu

##### Silne induktory CYP3A4

Należy zachować ostrożność podając asciminib w dawce 200 mg dwa razy na dobę jednocześnie z silnymi induktorami CYP3A4, w tym m.in. klarytromycyną, telitromycyną, troleandomycyną, itrakonazolem, ketokonazolem, worykonazolem, rytonawirem, indynawirem, nelfinawirem lub sakwinawirem. Nie ma konieczności dostosowania dawki asciminibu.

#### 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 we wszystkich zalecanych dawkach 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 we wszystkich zalecanych dawkach jednocześnie z substratami CYP3A4, o których wiadomo, że mają wąski indeks terapeutyczny, w tym m.in. substratami CYP3A4 fentanyl, alfentanyl, 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 w całkowitej dawce dobowej wynoszącej 80 mg 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.

Należy unikać jednoczesnego podawania asciminibu w dawce 200 mg dwa razy na dobę z substratami wrażliwymi na CYP2C9 i substratami CYP2C9, o których wiadomo, że mają wąski indeks terapeutyczny i rozważyć zastosowanie alternatywnych leków (patrz punkt 5.2). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, należy zmniejszyć dawkę substratu CYP2C9. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania z warfaryną, należy zwiększyć częstość kontroli międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR), ponieważ działanie przeciwzakrzepowe warfaryny może ulec wzmocnieniu.

### Substraty OATP1B lub BCRP

W oparciu o modelowanie fizjologiczne (ang. physiologically-based pharmacokinetic modelling, PBPK) stwierdzono, że należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania asciminibu we wszystkich zalecanych dawkach 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 we wszystkich zalecanych dawkach 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). 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 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 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

##### *Ph+ CML (badania: ASCSEMBL, 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 (20,7%).

Do najczęstszych działań niepożądanych stopnia  $\geq 3$ . (częstość występowania  $\geq 5\%$ ) 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  $\geq 1\%$ ) 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  $\geq 3$ . (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%).

#### 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 (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 (N=200) 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 ( $\geq 1/10$ ); 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 <sup>1</sup>                                      |
|                                     | Często              | Zakażenie dolnych dróg oddechowych <sup>2</sup> , grypa                              |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego  | Bardzo często       | Małopłytkowość <sup>3</sup> , neutropenia <sup>4</sup> , niedokrwistość <sup>5</sup> |
|                                     | Niezbyt często      | Gorączka neutropeniczna, pancytopenia                                                |
| Zaburzenia układu immunologicznego  | Niezbyt często      | Nadwrażliwość                                                                        |
| Zaburzenia endokrynologiczne        | Często              | Niedoczynność tarczycy <sup>6</sup>                                                  |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Bardzo często       | Dyslipidemia <sup>7</sup>                                                            |
|                                     | 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 <sup>8</sup>                                                                                         |
| 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 <sup>9</sup> , wymioty, biegunka, nudności, ból brzucha <sup>10</sup> , zaparcia |
|                                                                | Często         | Zapalenie trzustki <sup>11</sup>                                                                                           |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           | Bardzo często  | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych <sup>12</sup>                                                                   |
|                                                                | Często         | Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi <sup>13</sup>                                                                      |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | Bardzo często  | Wysypka <sup>14</sup> , świąd                                                                                              |
|                                                                | Często         | Pokrzywka                                                                                                                  |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              | Bardzo często  | Bóle mięśniowo-szkieletowe <sup>15</sup> , ból stawów                                                                      |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    | Bardzo często  | Uczucie zmęczenia <sup>16</sup>                                                                                            |
|                                                                | Często         | Obrzęk <sup>17</sup> , gorączka <sup>18</sup>                                                                              |
| Badania diagnostyczne                                          | Często         | Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi                                                                     |
|                                                                | Niezbyt często | Wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym                                                                    |

<sup>1</sup> Zakażenie górnych dróg oddechowych obejmuje: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowej i gardła, zapalenie gardła oraz zapalenie błony śluzowej nosa.  
<sup>2</sup> Zakażenia dolnych dróg oddechowych obejmują: zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli oraz zapalenie tchawicy i oskrzeli.  
<sup>3</sup> Małopłytkowość obejmuje: małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi.  
<sup>4</sup> Neutropenia obejmuje: neutropenię i zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych.  
<sup>5</sup> Niedokrwistość obejmuje: niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i niedokrwistość normocytową.  
<sup>6</sup> Niedoczynność tarczycy obejmuje niedoczynność tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, podwyższone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi, autoimmunologiczną niedoczynność tarczycy i pierwotną niedoczynność tarczycy.  
<sup>7</sup> Dyslipidemia obejmuje: hipertriglicerydemię, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, hipercholesterolemię, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, hiperlipidemię i dyslipidemię.  
<sup>8</sup> Nadciśnienie tętnicze obejmuje: nadciśnienie tętnicze i wzrost ciśnienia tętniczego krwi.  
<sup>9</sup> Zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych obejmuje: zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy i hiperlipazemię.  
<sup>10</sup> Ból brzucha obejmuje: ból brzucha i ból w górnej części jamy brzusznej.  
<sup>11</sup> Zapalenie trzustki obejmuje: zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki.  
<sup>12</sup> Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych obejmuje: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy, zwiększenie aktywności aminotransferaz i hipertransaminazemię.  
<sup>13</sup> Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi obejmuje: zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej i hiperbilirubinemię.  
<sup>14</sup> Wysypka obejmuje: wysypkę, wysypkę grudkowo-plamistą i wysypkę ze świądem.  
<sup>15</sup> 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.  
<sup>16</sup> Uczucie zmęczenia obejmuje: uczucie zmęczenia i astenię.  
<sup>17</sup> Obrzęk obejmuje: obrzęk i obrzęk obwodowy.  
<sup>18</sup> 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  $\geq 3$ . 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  $\geq 3$ . 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  $\geq 3$ . 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.

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  $\geq 3$ . 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  $\geq 3$ . 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  $\geq 3$ . 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 wznowiano 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  $\geq 3$ ., 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  $\geq 3$ ., 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 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, 3,64 ms (górna granica 90% CI: 4,68 ms) dla asciminibu podawanego w dawce 80 mg raz na dobę i 5,37 ms (górna granica 90% CI: 6,77 ms) dla asciminibu podawanego w dawce 200 mg dwa razy 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% nieznanego. 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 nilotinibem, 42 dasatynibem, a 11 bosutinibem. 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<br>raz na dobę           |                         | IS TKI <sup>1</sup><br>100-400 mg raz lub dwa razy na dobę |                         |                         | Różnica<br>(95% CI) <sup>2</sup> | Wartość<br>p               |
|------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------------|----------------------------|
|                                          |                         | Wszyscy<br>pacjenci<br>(N=204)                             | Imatynib<br>(N=102)     | 2G TKI<br>(N=102)       |                                  |                            |
| Odsetek MMR, % (95% CI) po 48 tygodniach |                         |                                                            |                         |                         |                                  |                            |
| Wszyscy<br>pacjenci<br>(N=201)           | 67,66<br>(60,72, 74,07) | 49,02<br>(41,97, 56,10)                                    |                         |                         | 18,88<br>(9,59, 28,17)           | <0,001 <sup>3</sup>        |
| Imatynib<br>(N=101)                      | 69,31<br>(59,34, 78,10) |                                                            | 40,2<br>(30,61, 50,37)  |                         | 29,55<br>(16,91, 42,18)          | <0,001 <sup>4</sup>        |
| 2G TKI<br>(N=100)                        | 66<br>(55,85, 75,18)    |                                                            |                         | 57,84<br>(47,66, 67,56) | 8,17<br>(-5,14, 21,47)           | Formalnie<br>nie<br>badano |
| Odsetek MMR, % (95% CI) po 96 tygodniach |                         |                                                            |                         |                         |                                  |                            |
| Wszyscy<br>pacjenci<br>(N=201)           | 74,13<br>(67,50, 80,03) | 51,96<br>(44,87, 58,99)                                    |                         |                         | 22,42<br>(13,55, 31,29)          | <0,001 <sup>3</sup>        |
| Imatynib<br>(N=101)                      | 76,24<br>(66,74, 84,14) |                                                            | 47,06<br>(37,10, 57,20) |                         | 29,68<br>(17,57, 41,79)          | <0,001 <sup>4</sup>        |
| 2G TKI<br>(N=100)                        | 72<br>(62,13, 80,52)    |                                                            |                         | 56,86<br>(46,68, 66,63) | 15,14<br>(2,32, 27,95)           | Formalnie<br>nie<br>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.

<sup>1</sup> 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).

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

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

<sup>4</sup> Skorygowana wartość p przy użyciu jednostronnego testu Cochran-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

#### *ASCEMBL*

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  $1 \leq 0,1\%$ . 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 4.

**Tabela 4 Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z Ph+ CML-CP leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej (ASCEMBL)**

|                                           | <b>Asciminib<br/>40 mg<br/>dwa razy na<br/>dobę</b> | <b>Bosutynib<br/>500 mg<br/>raz na dobę</b> | <b>Różnica<br/>(95% CI)<sup>1</sup></b> | <b>Wartość p</b>        |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|
|                                           | <b>N=157</b>                                        | <b>N=76</b>                                 |                                         |                         |
| Odsetek MMR, % (95% CI) po 24 tygodniach  | 25,48<br>(18,87, 33,04)                             | 13,16<br>(6,49, 22,87)                      | 12,24<br>(2,19, 22,30)                  | 0,029 <sup>2</sup>      |
| Odsetek MMR, % (95% CI) po 96 tygodniach  | 37,58<br>(29,99, 45,65)                             | 15,79<br>(8,43, 25,96)                      | 21,74<br>(10,53, 32,95)                 | 0,001 <sup>2</sup>      |
|                                           | <b>N=103<sup>3</sup></b>                            | <b>N=62<sup>3</sup></b>                     |                                         |                         |
| Odsetek CCyR, % (95% CI) po 24 tygodniach | 40,78<br>(31,20, 50,90)                             | 24,19<br>(14,22, 36,74)                     | 17,30<br>(3,62, 30,99)                  | Formalnie nie<br>badano |
| Odsetek CCyR, % (95% CI) po 96 tygodniach | 39,81<br>(30,29, 49,92)                             | 16,13<br>(8,02, 27,67)                      | 23,87<br>(10,3, 37,43)                  | Formalnie nie<br>badano |

<sup>1</sup> Skorygowany o początkowy status większej odpowiedzi cytogenetycznej.  
<sup>2</sup> Dwustronny test Cochran-Mantel-Haenszela z doborem warstwowym według początkowego statusu większej odpowiedzi cytogenetycznej.  
<sup>3</sup> 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).

#### *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)**

|                                                                                  | <b>Asciminib<br/>40 mg dwa<br/>razy na dobę i<br/>80 mg raz na<br/>dobę</b> | <b>Asciminib<br/>40 mg<br/>dwa razy<br/>na dobę</b> | <b>Asciminib<br/>80 mg<br/>raz na dobę</b> | <b>Różnica<br/>(95% CI)<sup>2</sup></b> | <b>Wartość p</b>        |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|
|                                                                                  | <b>N=169</b>                                                                | <b>N=85</b>                                         | <b>N=84</b>                                |                                         |                         |
| Odsetek MMR, %<br>(95% CI) <sup>1</sup> po<br>48 tygodniach                      | 38,46<br>(31,09, 46,24)                                                     | 42,35<br>(31,70, 53,55)                             | 34,52<br>(24,48, 45,69)                    | -7,83<br>(-22,45, 6,79)                 | Formalnie<br>nie badano |
| <sup>1</sup> Przedział ufności Cloppera-Pearsona 95% CI dla wskaźnika odpowiedzi |                                                                             |                                                     |                                            |                                         |                         |
| <sup>2</sup> Przedział ufności Walda 95% CI                                      |                                                                             |                                                     |                                            |                                         |                         |

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

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania asciminibu w leczeniu pacjentów z Ph+ CML-CP z mutacją T315I oceniono w pierwszym z udziałem ludzi, wieloośrodkowym, otwartym badaniu klinicznym I fazy X2101.

W badaniu tym wzięli udział pacjenci z Ph+ CML-CP z mutacją T315I, którzy otrzymywali asciminib w różnych dawkach. Pacjenci (N=48) z Ph+ CML-CP z mutacją T315I otrzymywali asciminib w dawce 200 mg dwa razy na dobę. Spośród tych 48 pacjentów 29 było leczonych wcześniej ponatynibem, a 19 nie było leczonych wcześniej ponatynibem. Pacjenci kontynuowali leczenie do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub niepowodzenia leczenia.

Pacjenci z Ph+ CML-CP z mutacją T315I, którzy otrzymywali asciminib w dawce 200 mg dwa razy na dobę (N=48), stanowili 77,1% mężczyzn i 22,9% kobiet, a mediana wieku wynosiła 57 lat (zakres: od 26 do 86 lat). Spośród tych 48 pacjentów 33,3% było w wieku 65 lat i starszych, a 8,3% w wieku 75 lat i starszych. Pacjenci byli rasy białej (47,9%), azjatyckiej (25%) i czarnej (2,1%).

U siedemdziesięciu pięciu procent i 25% stan sprawności ECOG wynosił odpowiednio 0 i 1. Odsetki pacjentów, którzy uprzednio otrzymali 1, 2, 3, 4 i 5 lub więcej linii leczenia TKI wynosiły odpowiednio 16,7%, 31,3%, 35,4%, 14,6% i 2,1%. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 181,7 tygodnia (zakres: od 2 do 312 tygodni).

### *Wyniki*

Znaczną odpowiedź molekularną (MMR) definiuje się jako stosunek BCR::ABL1 IS  $\leq 0,1\%$ .

Wskaźnik MMR po 24 tygodniach u pacjentów poddanych ocenie (N=45) leczonych asciminibem wyniósł 30,8% (90% CI: 16,3 do 48,7%) w przypadku pacjentów leczonych wcześniej ponatynibem (N=26). MMR po 96 tygodniach osiągnięto u 34,6% pacjentów leczonych wcześniej ponatynibem.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Scemblis 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. Średnia geometryczna (geoCV%)  $C_{max}$ ,  $AUC_{tau}$  i  $C_{min}$  w stanie stacjonarnym wynosi odpowiednio 5 642 ng/ml (40%), 37 547 ng\*h/ml (41%) i 2 715 ng/ml (58%) po podaniu asciminibu w dawce 200 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- $\beta$ -cyklodekstrynę jako substancję pomocniczą. Jednoczesne wielokrotne podanie dawek itrakonazolu w postaci roztworu doustnego, zawierającego hydroksypropylo- $\beta$ -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 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 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 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). Ponadto asciminib odwracalnie hamuje aktywność CYP2C8 i CYP2C19 w stężeniach w osoczu osiąganych przy dawce 200 mg podawanej dwa razy na dobę.

#### Transportery

Asciminib jest substratem BCRP i P-gp.

Asciminib hamuje działanie BCRP, P-gp, OATP1B i OCT1 przy wartościach  $K_i$  wynoszących odpowiednio 24, 22, 2 i 3 mikromole. Na podstawie modeli PBPK stwierdzono, że asciminib może zwiększać ekspozycję na produkty lecznicze będące substratami transporterów P-gp i BCRP. Znaczenie kliniczne interakcji z OCT1 przy dawce 200 mg asciminibu dwa razy na dobę jest obecnie nieznane.

### Szczególne grupy 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])  $\geq 90$  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 punkty 4.2 i 4.4). 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<sub>inf</sub> 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 punkty 4.2 i 4.4).

## **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, 8-krotnością i 1,7-krotnością ekspozycji osiąganą u pacjentów po podaniu zalecanej dawki odpowiednio 40 mg dwa razy na dobę, 80 mg raz na dobę i 200 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, 80 mg raz na dobę i 200 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 8- do 18-krotnie (psy i małpy) większej niż wartości osiągnięte u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę 40 mg dwa razy na dobę lub 80 mg raz na dobę. Ekspozycja na podstawie AUC była mniejsza (szczury), równoważna z (psy) lub około 2-krotnie większa (małpy) niż wartości osiągnięte u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę 200 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 8- do 14-krotnie (psy i małpy) większej niż wartości osiągnięte u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę 40 mg dwa razy na dobę lub 80 mg raz na dobę. Ekspozycja na podstawie AUC była mniejsza (szczury), równoważna z (psy) lub około 2-krotnie większa (małpy) niż wartości osiągnięte u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę 200 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 lub 22-krotnie większą niż wartości osiągnięte u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę odpowiednio 40 mg dwa razy na dobę lub 80 mg raz na dobę. Ekspozycja na podstawie AUC była 4-krotnie większa niż wartości osiągnięte u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę 200 mg dwa razy na dobę. Ta zmiana była całkowicie odwracalna.

Minimalny lub nieznaczny przerost nadnerczy oraz łagodnie lub umiarkowanie zmniejszona wakuolizacja w strefie pasmowej 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. Ekspozycja na podstawie AUC była mniejsza (małpy) lub 2-krotnie większa (szczury) niż wartości osiągane u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę 200 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*.

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 zalecanej dawki odpowiednio 40 mg dwa razy na dobę lub 80 mg raz na dobę i równoważna z ekspozycją osiąganą przez pacjentów po zastosowaniu zalecanej dawki 200 mg dwa razy 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 odchyłeń 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 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 i mniejsza niż ekspozycja osiągana u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę 200 mg dwa razy 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 i mniejsza niż ekspozycja osiągana u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę 200 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/dobę, prawdopodobne przy ekspozycji na podstawie AUC stanowiącej 19-, 13- lub 2-krotność wartości osiąganych u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę odpowiednio 40 mg dwa razy na dobę, 80 mg raz na dobę lub 200 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/dobę. Dla NOAEL 60 mg/kg/dobę, ekspozycja na podstawie  $C_{max}$  w osoczu była 15-, 6- lub 2-krotnie większa niż ekspozycja u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę odpowiednio 40 mg dwa razy na dobę, 80 mg raz na dobę lub 200 mg dwa razy na dobę.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Scemblix 20 mg, 40 mg i 100 mg tabletki powlekane

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 Scemblix 20 mg tabletki powlekane

Żelaza tlenek żółty (E172)

#### Tylko Scemblix 40 mg i 100 mg tabletki powlekane

Żelaza tlenek czarny (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres przechowywania**

#### Scemblix 20 mg i 40 mg tabletki powlekane

3 lata

#### Scemblix 100 mg tabletki powlekane

2 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 blisterach z PCTFE/PVC/Aluminium (tabletki powlekane 20 mg i 40 mg) lub z PA/Aluminium/PVC/Aluminium (tabletki powlekane 100 mg) zawierających 10 tabletek powlekanych.

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

### Scemblix 20 mg tabletki powlekane

Opakowania zawierające 20 lub 60 tabletek powlekanych

### Scemblix 40 mg tabletki powlekane

Opakowania zawierające 20 lub 60 tabletek powlekanych.

Opakowania zbiorcze zawierające 180 (3 opakowania po 60) tabletek powlekanych.

### Scemblix 100 mg tabletki powlekane

Opakowania zawierające 60 lub 120 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/1/22/1670/001-007

## **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 <https://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  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Norymberga  
Niemcy

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova Ulica 57  
1000 Ljubljana  
Słowenia

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.

## **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.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

| <b>Opis</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Termin</b>    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <p>Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. Post-authorisation efficacy study, PAES):</p> <p>W celu dalszej oceny długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania asciminibu u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej (Ph+ CML-CP), Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć ostateczny raport z badania CABL001J12301 (ASC4FIRST).</p> | 30 września 2031 |

### **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 chlorowoderek 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 chlorowoderek 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 chlorowoderek 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 chlorowoderek 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**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Scemblix 100 mg tabletki powlekane  
asciminib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka powlekana zawiera chlorowoderek asciminibu w ilości odpowiadającej 100 mg asciminibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę. Więcej informacji, patrz ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

60 tabletek powlekanych  
120 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/1/22/1670/006 | 60 tabletek powlekanych po 100 mg  |
| EU/1/22/1670/007 | 120 tabletek powlekanych po 100 mg |

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Scemblix 100 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 100 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**  
**Scemblix 100 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 (białaczka) zwanym przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej (ang. Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukaemia in chronic phase, Ph+ CML-CP).

Scemblix jest również stosowany w leczeniu dorosłych z Ph+ CML-CP, u których wystąpiła pewna zmiana genetyczna (mutacja) zwana T315I i którzy nie odnoszą korzyści ze stosowania leku o nazwie ponatynib lub nie mogą go przyjmować.

#### **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.
- jeśli u pacjenta występują poważne problemy dotyczące nerek.
- jeśli u pacjenta występują poważne problemy dotyczące wątroby.

### 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 wykazą 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 wykazą, 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 farmaceutce 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 stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych, takie jak klarytromycyna, telitromycyna lub troleandomycyna.
- leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych, takie jak itrakonazol, ketokonazol lub worykonazol.

- leki stosowane w leczeniu ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV), takie jak rytonawir, indynawir, nelfinawir lub sakwinawir.
- 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 omdlenia, 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 lub dabigatran.
- leki stosowane w leczeniu ciężkiego zapalenia jelit, ciężkiego reumatycznego lub bolesnego zapalenia stawów, takie jak sulfasalazyna lub kolchicina.
- leki stosowane w leczeniu raka, ciężkiego reumatycznego zapalenia stawów lub łuszczycy, takie jak metotreksat.
- rozuwastatyna, lek stosowany w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi.
- leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi i innych chorób serca, takie jak digoksyna
- ziele dziurawca zwyczajnego (znane także jako *Hypericum perforatum*), lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji.

Jeśli pacjent już przyjmuje lek Scemblix, powinien powiedzieć lekarzowi, jeśli przepisano mu jakikolwiek 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 znikomą 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.

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.

### **Ph+ CML-CP**

Zalecana całkowita dawka dobową leku Scemblix wynosi 80 mg. Dawkę dobową można przyjmować:

- Raz na dobę: 2 tabletki mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, **lub**
- Dwa razy na dobę: 1 tabletkę, a następnie kolejną około 12 godzin później.

### **Ph+ CML-CP z mutacją T315I u pacjentów, którzy nie odnoszą korzyści ze stosowania leku o nazwie ponatynib lub nie mogą go przyjmować.**

Zalecana dawka leku Scemblix wynosi 200 mg dwa razy na dobę. Należy przyjąć jedną dawkę, a następnie kolejną około 12 godzin później.

Lekarz może bardzo uważnie obserwować pacjenta podczas przyjmowania dawki 200 mg dwa razy na dobę, ponieważ możliwe działania niepożądane mogą występować częściej niż przy całkowitej dawce dobowej 80 mg.

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

### **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 zająć konieczność leczenia.

### **Pominięcie przyjęcia leku Scemblix**

Jeśli lek Scemblix przyjmuje się raz na dobę:

Jeśli do przyjęcia następnej dawki jest mniej niż 12 godzin, należy opuścić pominiętą dawkę i przyjąć następną dawkę zgodnie z planem.

Jeśli do następnej dawki pozostało więcej niż 12 godzin, należy przyjąć pominiętą dawkę i zażyć następną dawkę zgodnie z planem.

Jeśli lek Scemblix przyjmuje się dwa razy na dobę:

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)

- gorączka powyżej 38°C związana z małą liczbą białych krwinek (gorączka neutropeniczna)
- mała liczba wszystkich rodzajów krwinek (pancytopenia)
- nieregularne bicie serca, zmiana aktywności elektrycznej serca (wydłużenie odstępu QT)

### **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, bladość skóry (objawy małej liczby czerwonych krwinek, niedokrwistość)
- ból głowy
- zawroty głowy
- ból głowy, zawroty głowy, ból w klatce piersiowej, duszność (objawy wysokiego ciśnienia krwi, nadciśnienie)
- kaszel
- wymioty
- biegunka
- nudności
- ból brzucha
- zaparcia
- wysypka
- swędzenie (świąd)
- ból mięśni, kości lub stawów (bóle mięśniowo-szkieletowe)
- ból stawów
- zmęczenie (uczucie zmęczenia)

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

- gorączka, kaszel, trudności z oddychaniem, świszczący oddech (objawy zakażenia dolnych dróg oddechowych)
- grypa
- zmęczenie, przyrost masy ciała, zmiany skórne i włosów (objawy niedoczynności tarczycy, hipotyroidyzmu)
- 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 (znaki duszności)
- ból w klatce piersiowej (pozasercowy ból w klatce piersiowej)
- silny ból w górnej części brzucha (objaw zapalenia trzustki)
- swędząca wysypka (pokrzywka)
- uogólniona opuchlizna (obrzęk)
- gorączka

**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)

- duże stężenie tłuszczów/lipidów (dyslipidemia)
- 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)

**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 (hiperglikemia)

### **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 chlorowodorek asciminibu w ilości odpowiadającej 20 mg asciminibu.  
Każda 40 mg tabletki powlekane zawiera chlorowodorek asciminibu w ilości odpowiadającej 40 mg asciminibu.  
Każda 100 mg tabletki powlekane zawiera chlorowodorek asciminibu w ilości odpowiadającej 100 mg asciminibu.
- Pozostałe składniki to:  
Tabletki powlekane 20 mg, 40 mg i 100 mg: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna (E460i), hydroksypropyloceluloza (E463), kroscarmeloza 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 i 100 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): bladożółta, okrągła, obustronnie wypukła tabletka 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 tabletka o ściętych krawędziach, o przybliżonej średnicy 8 mm, z wytłoczonym logo firmy po jednej stronie i „40” po drugiej stronie tabletki.

Scemblix 100 mg tabletki powlekane (tabletki): jasnoczerwona, okrągła, obustronnie wypukła tabletka o ściętych krawędziach, o przybliżonej średnicy 11 mm, z wytłoczonym logo firmy po jednej stronie i „100” po drugiej stronie tabletki.

Scemblix jest dostępny w blistrach zawierających 10 tabletek powlekanych.

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

Scemblix 20 mg tabletki powlekane: opakowania zawierające 20 lub 60 tabletek powlekanych.

Scemblix 40 mg tabletki powlekane: opakowania zawierające 20 lub 60 tabletek powlekanych lub opakowania zbiorcze zawierające 180 (3 opakowania po 60) tabletek powlekanych.

Scemblix 100 mg tabletki powlekane: opakowania zawierające 60 lub 120 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  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Norymberga  
Niemcy

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova Ulica 57  
1000 Ljubljana  
Słowenia

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

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

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