

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Scemblix® 20 mg Filmtabletten
Scemblix® 40 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Scemblix 20 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 21,62 mg Asciminibhydrochlorid, entsprechend 20 mg Asciminib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 43 mg Lactose-Monohydrat.

Scemblix 40 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 43,24 mg Asciminibhydrochlorid, entsprechend 40 mg Asciminib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 86 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Scemblix 20 mg Filmtabletten

Blassgelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten mit abgeschrägten Kanten und einem Durchmesser von ca. 6 mm, mit der Prägung des Firmenlogos auf der einen und „20“ auf der anderen Seite.

Scemblix 40 mg Filmtabletten

Violett-weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit abgeschrägten Kanten und einem Durchmesser von ca. 8 mm, mit der Prägung des Firmenlogos auf der einen und „40“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Scemblix wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit Leukämie hat.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg zweimal täglich im Abstand von etwa 12 Stunden.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis um weniger als 6 Stunden versäumt wurde, sollte diese Dosis nachgeholt werden und die nächste Dosis zum nächsten geplanten Zeitpunkt eingenommen werden.

Wenn eine Dosis um mehr als etwa 6 Stunden versäumt wurde, sollte diese Dosis ausgelassen werden und die nächste Dosis zum nächsten geplanten Zeitpunkt eingenommen werden.

Behandlungsdauer

Die Behandlung mit Asciminib sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Die Anfangsdosis beträgt 40 mg zweimal täglich, während die reduzierte Dosis 20 mg zweimal täglich beträgt. Die Dosis kann je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit wie in Tabelle 1 dargestellt angepasst werden. Asciminib sollte bei Patienten, die eine Dosis von 20 mg zweimal täglich nicht vertragen, dauerhaft abgesetzt werden.

Tabelle 1 Asciminib-Dosisanpassungen zur Behandlung von Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Dosisanpassung
Thrombozytopenie und/oder Neutropenie	
ANZ < 1,0 x 10 ⁹ /l und/oder THRO < 50 x 10 ⁹ /l	Asciminib aussetzen, bis sich ANZ auf ≥ 1 x 10 ⁹ /l und/oder THRO auf ≥ 50 x 10 ⁹ /l erholt haben. Bei Erholung <ul style="list-style-type: none"> • innerhalb von 2 Wochen: Behandlung mit der Anfangsdosierung wiederaufnehmen. • nach mehr als 2 Wochen: Behandlung mit der reduzierten Dosis wiederaufnehmen. Bei wiederkehrender schwerer Thrombozytopenie und/oder Neutropenie Asciminib bis zur Erholung der ANZ auf ≥ 1 x 10 ⁹ /l und der THRO auf ≥ 50 x 10 ⁹ /l aussetzen, dann mit der reduzierten Dosis wiederaufnehmen.
Asymptomatische Amylase- und/oder Lipase-Erhöhung	
Anstieg auf > 2,0 x ULN	Asciminib bis zur Erholung auf < 1,5 x ULN aussetzen. <ul style="list-style-type: none"> • Bei ausreichender Erholung: Behandlung mit der reduzierten Dosis wiederaufnehmen. Wenn die Nebenwirkungen bei reduzierter Dosis wieder auftreten, dauerhaft absetzen. • Keine ausreichende Erholung: Behandlung dauerhaft absetzen. Diagnostische Tests durchführen, um eine Pankreatitis auszuschließen.
Nicht-hämatologische Nebenwirkungen	
Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher ¹	Asciminib bis zur Erholung auf Grad 1 oder niedriger aussetzen. <ul style="list-style-type: none"> • Bei ausreichender Erholung: Behandlung in der reduzierten Dosierung wiederaufnehmen. • Keine ausreichende Erholung: Behandlung dauerhaft absetzen.
ANZ: absolute Neutrophilenzahl; THRO: Thrombozyten; ULN: <i>upper limit of normal</i> (Oberer Normwert) ¹ Gemäß NCI-CTCAE (<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) v 4.03.	

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Scemblix bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Scemblix ist zum Einnehmen bestimmt. Die Filmtabletten werden im Ganzen mit einem Glas Wasser geschluckt und dürfen nicht zerteilt, zerdrückt oder zerkaut werden.

Die Tabletten werden außerhalb der Mahlzeiten eingenommen. Mindestens 2 Stunden vor und 1 Stunde nach der Einnahme von Asciminib sollte eine Nahrungsaufnahme vermieden werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myelosuppression

Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie sind bei Patienten aufgetreten, die mit Asciminib behandelt wurden. Schwere Fälle (NCI-CTCAE Grad 3 oder 4) von Thrombozytopenie und Neutropenie wurden unter der Behandlung mit Asciminib beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Myelosuppression war im Allgemeinen reversibel und durch vorübergehendes Aussetzen der Behandlung beherrschbar. Ein großes Blutbild sollte in den ersten 3 Behandlungsmonaten alle 2 Wochen und danach einmal im Monat bzw. wie klinisch angezeigt erhoben werden. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Myelosuppression überwacht werden.

Je nach Schweregrad der Thrombozytopenie und/oder Neutropenie sollte die Behandlung vorübergehend ausgesetzt, die Dosis reduziert oder dauerhaft abgesetzt werden wie in Tabelle 1 beschrieben (siehe Abschnitt 4.2).

Pankreastoxizität

Pankreatitis und asymptomatische Erhöhungen der Serumlipase und -amylase, einschließlich schwerer Verläufe, sind bei Patienten aufgetreten, die mit Asciminib behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Während der Behandlung mit Asciminib sollten die Serumlipase- und Serumamylasewerte monatlich oder wie klinisch angezeigt kontrolliert werden. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pankreastoxizität überwacht werden. Patienten mit Pankreatitis in der Vorgeschichte sollten häufiger kontrolliert werden. Wenn Erhöhungen der Serumlipase und -amylase mit abdominalen Symptomen einhergehen, sollte die Behandlung vorübergehend ausgesetzt werden und es sollten geeignete diagnostische Tests in Betracht gezogen werden, um eine Pankreatitis auszuschließen (siehe Abschnitt 4.2).

Je nach Schweregrad der Erhöhungen der Serumlipase und -amylase sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung vorübergehend ausgesetzt oder dauerhaft abgesetzt werden wie in Tabelle 1 beschrieben (siehe Abschnitt 4.2).

QT-Verlängerung

QT-Verlängerung ist bei Patienten aufgetreten, die mit Asciminib behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Es wird empfohlen, ein Elektrokardiogramm vor Beginn der Behandlung mit Asciminib sowie zur Überwachung während der Behandlung wie klinisch angezeigt durchzuführen. Hypokaliämie und Hypomagnesiämie sollten vor der Verabreichung von Asciminib behandelt und während der Behandlung wie klinisch angezeigt überwacht werden.

Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Asciminib gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die bekanntermaßen mit einem erhöhten Risiko für Torsade-de-pointes-Tachykardie einhergehen (siehe Abschnitt 4.5 und 5.1).

Hypertonie

Hypertonie, einschließlich schwerer Hypertonie, ist bei Patienten aufgetreten, die mit Asciminib behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Während der Behandlung mit Asciminib sollten eine Hypertonie und andere kardiovaskuläre Risikofaktoren regelmäßig überwacht und mit Standardtherapien behandelt werden.

Hepatitis-B-Reaktivierung

Eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) ist bei Patienten aufgetreten, die chronische Träger dieses Virus sind, nachdem sie mit anderen BCR::ABL1-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) behandelt wurden. Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Asciminib auf eine HBV-Infektion hin untersucht werden. HBV-Träger, die mit Asciminib behandelt werden müssen, sollten während der Behandlung und über einige Monate nach Ende der Therapie engmaschig bezüglich der Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion überwacht werden.

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Scemblix nicht anwenden.

Natrium

Scemblix enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel mit bekanntem Risiko für Torsade-de-pointes-Tachykardie

Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Asciminib gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die bekanntermaßen mit einem erhöhten Risiko für Torsade-de-pointes-Tachykardie einhergehen, unter anderem Bepridil, Chloroquin, Clarithromycin, Halofantrin, Haloperidol, Methadon, Moxifloxacin und Pimozid (siehe Abschnitt 5.1).

Arzneimittel, die die Plasmakonzentration von Asciminib verringern können

Starke CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A4-Induktors (Rifampicin) bewirkte eine Reduktion der AUC_{inf} von Asciminib um 15 % und eine Erhöhung der C_{max} um 9 % bei gesunden Probanden nach einer Einzeldosis von 40 mg Asciminib.

Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Asciminib gleichzeitig mit starken CYP3A4-Induktoren angewendet wird, unter anderem Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), was zu einer geringeren Wirksamkeit von Asciminib führen kann.

Arzneimittel, deren Plasmakonzentration durch Asciminib beeinflusst werden kann

CYP3A4-Substrate mit niedrigem therapeutischen Index

Die gleichzeitige Anwendung von Asciminib mit einem CYP3A4-Substrat (Midazolam) bewirkte eine Erhöhung der AUC_{inf} und C_{max} von Midazolam um 28 % bzw. 11 % bei gesunden Probanden, die Asciminib 40 mg zweimal täglich erhielten.

Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Asciminib gleichzeitig mit CYP3A4-Substraten mit bekanntermaßen niedrigem therapeutischen Index angewendet wird, unter anderem die

CYP3A4-Substrate Fentanyl, Alfentanil, Dihydroergotamin oder Ergotamin (siehe Abschnitt 5.2). Eine Anpassung der Asciminib-Dosis ist nicht erforderlich.

CYP2C9-Substrate

Die gleichzeitige Anwendung von Asciminib mit einem CYP2C9-Substrat (Warfarin) bewirkte eine Erhöhung der AUC_{inf} und C_{max} von S-Warfarin um 41 % bzw. 8 % bei gesunden Probanden, die Asciminib 40 mg zweimal täglich erhielten.

Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Asciminib gleichzeitig mit CYP2C9-Substraten mit bekanntermaßen niedrigem therapeutischen Index angewendet wird, unter anderem Phenytoin oder Warfarin (siehe Abschnitt 5.2). Eine Anpassung der Asciminib-Dosis ist nicht erforderlich.

OATP1B-, BCRP-Substrate oder Substrate beider Transporter

Auf der Grundlage der PBPK-Modellierung ist besondere Vorsicht angezeigt, wenn Asciminib gleichzeitig mit Substraten von OATP1B, BCRP oder beider Transporter angewendet wird, unter anderem Sulfasalazin, Methotrexat, Pravastatin, Atorvastatin, Pitavastatin, Rosuvastatin und Simvastatin. Es wurde keine klinische Arzneimittelwechselwirkungsstudie durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter ist vor Beginn der Behandlung mit Asciminib abzuklären.

Sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Asciminib und für mindestens 3 Tage nach Behandlungsende eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (Methode, bei der die Schwangerschaftsrate bei unter 1 % liegt).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Asciminib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Asciminib während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Die Patientin ist über das potenzielle Risiko für den Fetus aufzuklären, wenn Asciminib während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Einnahme von Asciminib schwanger wird.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Asciminib/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Asciminib auf das gestillte Neugeborene/Kind oder auf die Milchproduktion vor. Aufgrund möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen beim gestillten Neugeborenen/Kind sollte während der Behandlung und für mindestens 3 Tage nach dem Ende der Behandlung mit Asciminib nicht gestillt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Asciminib auf die Fertilität beim Menschen vor. In Fertilitätsstudien bei Ratten zeigte Asciminib keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit von männlichen und weiblichen Ratten. Allerdings wurde bei Dosen von 200 mg/kg/Tag schädliche Auswirkungen auf die Motilität und Anzahl der Spermien der Ratten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Relevanz für den Menschen ist nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Asciminib hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wird jedoch empfohlen, dass Patienten, bei denen Schwindel, Fatigue oder andere Nebenwirkungen auftreten (siehe Abschnitt 4.8), die sich möglicherweise auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirken, diese Aktivitäten unterlassen sollten, solange die Nebenwirkungen andauern.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen (Inzidenz ≥ 20 %, alle Schweregrade zusammengenommen) bei mit Asciminib behandelten Patienten waren muskuloskelettale Schmerzen (37,1 %), Infektionen der oberen Atemwege (28,1 %), Thrombozytopenie (27,5 %), Fatigue (27,2 %), Kopfschmerzen (24,2 %), Arthralgie (21,6 %), erhöhte Pankreasenzyme (21,3 %), Abdominalschmerz (21,3 %), Diarrhö (20,5 %) und Übelkeit (20,2 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen vom Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 %) bei mit Asciminib behandelten Patienten waren Thrombozytopenie (18,5 %), Neutropenie (15,7 %), erhöhte Pankreasenzyme (12,4 %), Hypertonie (8,7 %) und Anämie (5,3 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 12,4 % der mit Asciminib behandelten Patienten auf. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen (Inzidenz ≥ 1 %) waren Pleuraerguss (2,5 %), Infektionen der unteren Atemwege (2,2 %), Thrombozytopenie (1,7 %), Pyrexie (1,4 %), Pankreatitis (1,1 %), Brustschmerz nicht kardialen Ursprungs (1,1 %) und Erbrechen (1,1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Asciminib wurde bei 356 Patienten mit Ph+ CML in der chronischen Phase (CP) und in der akzelerierten Phase (AP) in der pivotalen Phase-III-Studie A2301 (ASCEMBL) und in der Phase-I-Studie X2101 untersucht. In der Studie ASCEMBL erhielten die Patienten Asciminib als Monotherapie in einer Dosierung von 40 mg zweimal täglich. In der Studie X2101 erhielten die Patienten Asciminib als Monotherapie in Dosen von 10 bis 200 mg zweimal täglich sowie 80 bis 200 mg einmal täglich. Im gepoolten Datenbestand betrug die mediane Dauer der Asciminib-Exposition 116 Wochen (Spannweite: 0,1 bis 342 Wochen).

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien (Tabelle 2) sind nach MedDRA-Systemorganklassen geordnet aufgelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit aufgeführt, beginnend mit den häufigsten. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Darüber hinaus wird die jeweilige Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung anhand der folgenden Konventionen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$).

Tabelle 2 In klinischen Studien mit Asciminib beobachtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeits-kategorie	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektion der oberen Atemwege ¹
	Häufig	Infektion der unteren Atemwege ² , Grippe
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Thrombozytopenie ³ , Neutropenie ⁴ , Anämie ⁵
	Gelegentlich	Febrile Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Dyslipidämie ⁶
	Häufig	Verminderter Appetit, Hyperglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen, Schwindel
Augenerkrankungen	Häufig	Trockenes Auge, verschwommenes Sehen
Herzkrankungen	Häufig	Palpitationen
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie ⁷
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Husten
	Häufig	Pleuraerguss, Dyspnoe, Brustschmerz nicht kardialen Ursprungs
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erhöhte Pankreasenzyme ⁸ , Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, Abdominalschmerz ⁹
	Häufig	Pankreatitis ¹⁰
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	Erhöhte Leberenzyme ¹¹
	Häufig	Erhöhtes Bilirubin im Blut ¹²
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Ausschlag ¹³
	Häufig	Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Muskuloskelettale Schmerzen ¹⁴ , Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue ¹⁵ , Pruritus
	Häufig	Pyrexie ¹⁶ , Ödem ¹⁷
Untersuchungen	Häufig	Erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut
	Gelegentlich	QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm

¹ Infektion der oberen Atemwege umfasst: Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Pharyngitis und Rhinitis.

² Infektion der unteren Atemwege umfasst: Pneumonie, Bronchitis und Tracheobronchitis.

³ Thrombozytopenie umfasst: Thrombozytopenie und verminderte Thrombozytenzahl.

⁴ Neutropenie umfasst: Neutropenie und verminderte Neutrophilenzahl.

⁵ Anämie umfasst: Anämie, vermindertes Hämoglobin und normozytäre Anämie.

⁶ Dyslipidämie umfasst: Hypertriglyzeridämie, erhöhtes Cholesterin im Blut, Hypercholesterinämie, erhöhte Triglyzeride im Blut, Hyperlipidämie und Dyslipidämie.

⁷ Hypertonie umfasst: Hypertonie und erhöhter Blutdruck.

⁸ Erhöhte Pankreasenzyme umfasst: erhöhte Lipase, erhöhte Amylase und Hyperlipasämie.

⁹ Abdominalschmerz umfasst: Abdominalschmerz und Schmerzen im Oberbauch.

¹⁰ Pankreatitis umfasst: Pankreatitis und akute Pankreatitis.

¹¹ Erhöhte Leberenzyme umfasst: erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase und erhöhte Transaminasen.

¹² Erhöhtes Bilirubin im Blut umfasst: erhöhtes Bilirubin im Blut, erhöhtes konjugiertes Bilirubin und Hyperbilirubinämie.

¹³ Ausschlag umfasst: Ausschlag und makulopapulöser Ausschlag.

¹⁴ Muskuloskelettale Schmerzen umfasst: Schmerzen in einer Extremität, Rückenschmerzen, Myalgie, Knochenschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen, Nackenschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen im Brustraum und muskuloskelettale Beschwerden.

¹⁵ Fatigue umfasst: Fatigue und Asthenie.

¹⁶ Pyrexie umfasst: Pyrexie und erhöhte Körpertemperatur.

¹⁷ Ödem umfasst: Ödem und peripheres Ödem.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Myelosuppression

Thrombozytopenie trat bei 27,5 % der mit Asciminib behandelten Patienten auf, wobei Thrombozytopenien vom Grad 3 und 4 bei 6,7 % bzw. 11,8 % der Patienten gemeldet wurden. Bei den Patienten mit Thrombozytopenie vom Grad ≥ 3 betrug die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten der Thrombozytopenie 6 Wochen (Spannweite: 0,14 bis 64 Wochen) mit einer medianen Dauer von 1,71 Wochen (95%-KI; Spannweite: 1,43 bis 2 Wochen) für jede auftretende Thrombozytopenie. Bei 2 % der Patienten, die mit Asciminib behandelt wurden, wurde die Behandlung aufgrund einer Thrombozytopenie dauerhaft abgesetzt, während Asciminib bei 12,6 % der Patienten aufgrund dieser Nebenwirkung vorübergehend ausgesetzt wurde.

Neutropenie trat bei 19,4 % der mit Asciminib behandelten Patienten auf, wobei Neutropenien vom Grad 3 und 4 bei 7,3 % bzw. 8,4 % der Patienten gemeldet wurden. Bei den Patienten mit Neutropenie vom Grad ≥ 3 betrug die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten der Neutropenie 6 Wochen (Spannweite: 0,14 bis 180 Wochen), mit einer medianen Dauer von 1,79 Wochen (95%-KI; Spannweite: 1,29 bis 2 Wochen) für jede auftretende Neutropenie. Bei 1,1 % der Patienten, die mit Asciminib behandelt wurden, wurde die Behandlung aufgrund einer Neutropenie dauerhaft abgesetzt, während Asciminib bei 9,6 % der Patienten aufgrund dieser Nebenwirkung vorübergehend ausgesetzt wurde.

Anämie trat bei 12,9 % der mit Asciminib behandelten Patienten auf, wobei Anämien vom Grad 3 bei 5,3 % der Patienten gemeldet wurden. Bei den Patienten mit Anämie vom Grad ≥ 3 betrug die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten der Anämie 30 Wochen (Spannweite: 0,4 bis 207 Wochen), mit einer medianen Dauer von 0,9 Wochen (95%-KI; Spannweite: 0,43 bis 2,14 Wochen) für jede auftretende Anämie. Asciminib wurde aufgrund dieser Nebenwirkung bei 0,6 % der Patienten vorübergehend ausgesetzt.

Pankreastoxizität

Pankreatitis trat bei 2,5 % der mit Asciminib behandelten Patienten auf, wobei Pankreatitiden vom Grad 3 bei 1,1 % der Patienten gemeldet wurden. Alle diese Pankreatitiden traten in der Phase-I-Studie (X2101) auf. Bei 0,6 % der Patienten, die mit Asciminib behandelt wurden, wurde die Behandlung aufgrund einer Pankreatitis dauerhaft abgesetzt, während Asciminib bei 1,1 % der Patienten aufgrund dieser Nebenwirkung vorübergehend ausgesetzt wurde. Asymptomatische Erhöhungen der Serumlipase und -amylase traten bei 21,3 % der mit Asciminib behandelten Patienten auf, wobei erhöhte Pankreasenzyme vom Grad 3 und 4 bei 10,1 % bzw. 2,2 % der Patienten festgestellt wurden. Von den Patienten mit erhöhten Pankreasenzymen wurde Asciminib aufgrund der Nebenwirkung bei 2,2 % der Patienten dauerhaft abgesetzt.

QT-Verlängerung

Eine QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm trat bei 0,8 % der mit Asciminib behandelten Patienten auf. In der klinischen Studie ASCEMBL hatte ein Patient eine QTcF-Verlängerung auf mehr als 500 Millisekunden (ms) zusammen mit einem QTcF-Anstieg um mehr als 60 ms im Vergleich zu Studienbeginn und ein weiterer Patient hatte eine QTcF-Verlängerung mit einem QTcF-Anstieg um mehr als 60 ms im Vergleich zu Studienbeginn.

Hypertonie

Hypertonie trat bei 18,5 % der mit Asciminib behandelten Patienten auf, wobei Hypertonien vom Grad 3 und 4 bei 8,4 % bzw. 0,3 % der Patienten gemeldet wurden. Bei den Patienten mit Hypertonie vom Grad ≥ 3 betrug die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten der Hypertonie 14 Wochen (Spannweite: 0,1 bis 156 Wochen). Asciminib wurde aufgrund dieser Nebenwirkung bei 0,8 % der Patienten vorübergehend ausgesetzt.

Anomale Laborwerte

Eine verminderte Phosphatkonzentration trat als Laborwert-Anomalie bei 17,9 % (alle Schweregrade) bzw. 6,4 % (Grad 3/4) der 156 Patienten auf, die mit Asciminib 40 mg zweimal täglich behandelt wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurde Asciminib in Dosen von bis zu 280 mg zweimal täglich verabreicht, ohne dass Anzeichen für eine erhöhte Toxizität auftraten.

Bei Verdacht auf Überdosierung sind allgemeine supportive Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren; ATC-Code: L01EA06

Wirkmechanismus

Asciminib ist ein potenter Inhibitor der ABL/BCR::ABL1-Tyrosinkinase. Asciminib hemmt die ABL1-Kinase-Aktivität des BCR::ABL1-Fusionsproteins, indem der Wirkstoff gezielt an die Myristoyl-Bindungstasche von ABL bindet.

Pharmakodynamische Wirkungen

In vitro inhibiert Asciminib die Tyrosinkinase-Aktivität von ABL1 bei mittleren IC₅₀-Werten unter 3 Nanomolar. In von Patienten stammenden Krebszellen hemmt Asciminib spezifisch die Proliferation von BCR::ABL1-positiven Zellen bei IC₅₀-Werten zwischen 1 und 25 Nanomolar. In genetisch veränderten Zellen, die entweder den Wildtyp oder die T315I-Mutante von BCR::ABL1 exprimieren, hemmt Asciminib das Zellwachstum bei mittleren IC₅₀-Werten von 0,61 ± 0,21 bzw. 7,64 ± 3,22 Nanomolar.

In Maus-Xenotransplantat-Modellen der CML hemmte Asciminib dosisabhängig das Wachstum von Tumoren, die entweder positiv auf den Wildtyp oder die T315I-Mutante von BCR::ABL1 waren, wobei bei Dosen über 7,5 mg/kg bzw. 30 mg/kg zweimal täglich eine Regression des Tumors beobachtet wurde.

Kardiale Elektrophysiologie

Die Behandlung mit Asciminib ist mit einer expositionsabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls assoziiert.

Die Korrelation zwischen der Asciminib-Konzentration und der geschätzten mittleren Änderung des QT-Intervalls (nach der Fridericia-Formel korrigiert [$\Delta QTcF$]) gegenüber dem Ausgangswert wurde bei 239 Patienten mit Ph⁺ CML oder Ph⁺ akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) untersucht, die Asciminib in Dosen von 10 bis 280 mg zweimal täglich bzw. 80 bis 200 mg einmal täglich erhielten. Das geschätzte mittlere $\Delta QTcF$ betrug 3,35 ms (obere Grenze des 90%-KI: 4,43 ms) unter der Asciminib-Dosierung von 40 mg zweimal täglich. Siehe Abschnitt 4.4.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Ph⁺ CML-CP

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Asciminib bei der Behandlung von Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph⁺ CML-CP) mit Therapieversagen oder Unverträglichkeit nach zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren wurden in der multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten, unverblindeten Phase-III-Studie ASCEMBL untersucht. Resistenz gegenüber dem letzten TKI war hierbei definiert durch Vorliegen eines der folgenden Kriterien: kein hämatologisches oder zytogenetisches Ansprechen nach 3 Monaten; BCR::ABL1 (auf der internationalen Skala, IS) > 10 % nach 6 Monaten oder später; > 65 % Ph⁺ Metaphasen nach 6 Monaten oder > 35 % nach 12 Monaten oder später; Verlust eines vollständigen hämatologischen Ansprechens (*complete haematological response*, CHR), partiellen zytogenetischen Ansprechens (*partial cytogenetic response*, PCyR), vollständigen zytogenetischen Ansprechens (*complete cytogenetic response*, CCyR) oder guten molekularen Ansprechens (*major molecular response*, MMR) zu jeglicher Zeit; Auftreten neuer BCR::ABL1-Mutationen, die möglicherweise eine Resistenz gegen das Studienarzneimittel verursachen, oder klonale Evolution in Ph⁺ Metaphasen zu jeglicher Zeit. Unverträglichkeit gegenüber dem letzten TKI war definiert als nicht-hämatologische Toxizitäten, die auf eine optimale Behandlung nicht ansprachen, oder hämatologische Toxizitäten, die nach einer Dosisreduktion auf die niedrigste empfohlene Dosis erneut auftraten.

In dieser Studie wurden insgesamt 233 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert und nach dem Status des guten zytogenetischen Ansprechens (*major cytogenetic response*, MCyR) bei Studienbeginn stratifiziert und erhielten dann entweder Asciminib 40 mg zweimal täglich (N = 157) oder Bosutinib 500 mg einmal täglich (N = 76). Patienten, bei denen zu jeglicher Zeit vor Studienbeginn eine T315I- und/oder eine V299L-Mutation festgestellt wurde, wurden nicht in die ASCEMBL-Studie aufgenommen. Die Patienten wurden so lange behandelt, bis inakzeptable Toxizität oder Therapieversagen eintrat.

Die Patienten mit Ph⁺ CML-CP waren zu 51,5 % weiblich und zu 48,5 % männlich und das mediane Alter betrug 52 Jahre (Spannweite: 19 bis 83 Jahre). Von den 233 Patienten waren 18,9 % 65 Jahre oder älter, und 2,6 % waren 75 Jahre oder älter. Die Patienten waren Kaukasier (74,7 %), Asiaten (14,2 %) oder Schwarze (4,3 %). Von den 233 Patienten hatten 80,7 % bzw. 18 % einen Performance Status von 0 bzw. 1 der *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). 48,1 %, 31,3 %, 14,6 % bzw. 6 % der Patienten waren mit 2, 3, 4 bzw. 5 oder mehr TKI-Therapielinien vorbehandelt.

Die mediane Dauer der randomisierten Behandlung betrug bei den Patienten, die Asciminib erhielten, 103 Wochen (Spannweite: 0,1 bis 201 Wochen) und bei Patienten, die Bosutinib erhielten, 31 Wochen (Spannweite: 1 bis 188 Wochen).

Ergebnisse

Der primäre Endpunkt der Studie war die MMR-Rate nach 24 Wochen und der wichtigste sekundäre Endpunkt die MMR-Rate nach 96 Wochen. MMR ist definiert als BCR::ABL1^{IS}-Wert $\leq 0,1$ %. Andere sekundäre Endpunkte waren die CCyR-Raten nach 24 Wochen und nach 96 Wochen, definiert als keine Philadelphia-positiven Metaphasen im Knochenmark bei mindestens 20 analysierten Metaphasen.

Die wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der ASCSEMBL-Studie sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3 Ergebnisse der Wirksamkeit bei mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren vorbehandelten Patienten (ASCSEMBL)

	Asciminib 40 mg zweimal täglich	Bosutinib 500 mg einmal täglich	Differenz (95%-KI)¹	p-Wert
	N = 157	N = 76		
MMR-Rate, % (95%-KI) nach 24 Wochen	25,48 (18,87; 33,04)	13,16 (6,49; 22,87)	12,24 (2,19; 22,30)	0,029 ²
MMR-Rate, % (95%-KI) nach 96 Wochen	37,58 (29,99; 45,65)	15,79 (8,43; 25,96)	21,74 (10,53; 32,95)	0,001 ²
	N = 103³	N = 62³		
CCyR-Rate, % (95%-KI) nach 24 Wochen	40,78 (31,20; 50,90)	24,19 (14,22; 36,74)	17,30 (3,62; 30,99)	Nicht formal getestet
CCyR-Rate, % (95%-KI) nach 96 Wochen	39,81 (30,29; 49,92)	16,13 (8,02; 27,67)	23,87 (10,3; 37,43)	Nicht formal getestet

¹ Stratifiziert nach Status des guten zytogenetischen Ansprechens bei Studienbeginn
² Zweiseitiger Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Status des guten zytogenetischen Ansprechens bei Studienbeginn
³ CCyR-Analyse basiert auf Patienten, bei denen zu Studienbeginn kein CCyR vorlag

Der primäre Endpunkt und der wichtigste sekundäre Endpunkt waren die einzigen, die gemäß dem Prüfplan formal auf statistische Signifikanz getestet wurden.

In der ASCSEMBL-Studie wurden bei 12,7 % der mit Asciminib behandelten Patienten und bei 13,2 % der mit Bosutinib behandelten Patienten zu Studienbeginn eine oder mehrere BCR::ABL1-Mutationen nachgewiesen. Die MMR-Rate nach 24 Wochen betrug bei den mit Asciminib behandelten Patienten mit und ohne BCR::ABL1-Mutation zu Studienbeginn 35,3 % bzw. 24,8 %. Bei den mit Bosutinib behandelten Patienten betrug die MMR-Rate nach 24 Wochen bei Patienten mit und ohne Mutation zu Studienbeginn 25 % bzw. 11,1 %. Die MMR-Rate nach 24 Wochen betrug bei den Patienten, für die die randomisierte Behandlung die dritte, vierte bzw. fünfte oder höhere TKI-Therapielinie darstellte, 29,3 %, 25 % bzw. 16,1 % unter Asciminib und 20 %, 13,8 % und 0 % unter Bosutinib.

Der Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil der mit Asciminib behandelten Patienten, die MMR erreichten und diese mindestens 72 Wochen Bestand hatte, betrug 96,7 % (95%-KI: 87,4; 99,2).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Scemblix eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei CML gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Asciminib wird rasch resorbiert; die mediane maximale Plasmakonzentration (T_{max}) wird unabhängig von der Dosis etwa 2 bis 3 Stunden nach der Einnahme erreicht. Das geometrische Mittel (geoCV%) von C_{max} und AUC_{tau} im Steady State beträgt 793 ng/ml (49 %) bzw. 5262 ng*h/ml (48 %) nach Einnahme von Asciminib in der Dosierung von 40 mg zweimal täglich. PBPK-Modelle prognostizieren, dass die Resorption von Asciminib etwa 100 % beträgt, während die Bioverfügbarkeit bei etwa 73 % liegt.

Die Bioverfügbarkeit von Asciminib kann sich durch die gleichzeitige Verabreichung von oralen Arzneimitteln, die Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin als sonstigen Bestandteil enthalten, verringern. Die gleichzeitige Verabreichung von mehreren Dosen einer oralen Itraconazol-Lösung, die Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin in einer Gesamtmenge von 8 g pro Dosis enthält, mit einer 40-mg-Dosis Asciminib verringerte bei gesunden Probanden die AUC_{inf} von Asciminib um 40,2 %.

Einfluss von Nahrungsmitteln

Die Nahrungsaufnahme verringert die Bioverfügbarkeit von Asciminib, wobei sich eine fettreiche Mahlzeit stärker auf die Pharmakokinetik von Asciminib auswirkt als eine fettarme Mahlzeit. Die AUC von Asciminib ist bei einer fettreichen Mahlzeit um 62,3 % und bei einer fettarmen Mahlzeit um 30 % niedriger als im nüchternen Zustand (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse beträgt das scheinbare Verteilungsvolumen von Asciminib im Steady State 111 Liter. Asciminib wird vorwiegend im Plasma mit einem mittleren Blut/Plasma-Verhältnis von 0,58 verteilt, unabhängig von der Dosis auf der Grundlage von *In-vitro*-Daten. Unabhängig von der Dosis ist Asciminib zu 97,3 % an menschliche Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Asciminib wird hauptsächlich durch CYP3A4-vermittelte Oxidation und durch UGT2B7- und UGT2B17-vermittelte Glucuronidierung metabolisiert. Asciminib ist die im Plasma vorwiegend zirkulierende Komponente (92,7 % der verabreichten Dosis).

Elimination

Asciminib wird vorwiegend über den Stuhl und in geringem Maße über die Nieren ausgeschieden. Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 80 mg [^{14}C]-markiertem Asciminib wurden 80 % bzw. 11 % der Asciminib-Dosis im Stuhl bzw. im Urin von gesunden Probanden nachgewiesen. Unverändert mit dem Stuhl ausgeschiedenes Asciminib macht 56,7 % der verabreichten Dosis aus.

Asciminib wird durch biliäre Sekretion über BCRP (*breast cancer resistant protein*) ausgeschieden.

Basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse beträgt die orale Gesamtclearance (CL/F) von Asciminib 6,31 l/Stunde nach 40 mg zweimal täglich. Die Eliminationshalbwertszeit von Asciminib beträgt zwischen 7 und 15 Stunden bei 40 mg zweimal täglich.

Linearität/Nicht-Linearität

Asciminib zeigt einen zur Dosis leicht überproportionalen Anstieg der Exposition im Steady State (AUC und C_{max}) im gesamten Dosisbereich von 10 bis 200 mg ein- oder zweimal täglich.

Die geometrische mittlere Akkumulationsrate ist etwa 2-fach. Steady-State-Bedingungen werden bei der Dosierung von 40 mg zweimal täglich innerhalb von 3 Tagen erreicht.

In-vitro-Untersuchung des Wechselwirkungspotenzials

Asciminib wird über mehrere Wege verstoffwechselt, unter anderem unter Beteiligung der Enzyme CYP3A4, UGT2B7 und UGT2B17, und wird biliär unter Beteiligung des Transporters BCRP ausgeschieden. Arzneimittel, die die CYP3A4-, UGT- und BCRP-Stoffwechselwege inhibieren oder induzieren, können die Asciminib-Exposition verändern.

CYP450- und UGT-Enzyme

In vitro bewirkt Asciminib eine reversible Inhibition von CYP3A4/5, CYP2C9 und UGT1A1 bei Plasmakonzentrationen, die bei einer Dosierung von 40 mg zweimal täglich erreicht werden.

Asciminib kann die Exposition von Arzneimitteln erhöhen, die Substrate von CYP3A4/5 und CYP2C9 sind (siehe Abschnitt 4.5).

Transporter

Asciminib ist ein Substrat von BCRP und P-gp.

Asciminib inhibiert BCRP, P-gp und OATP1B bei Ki-Werten von 24, 22 bzw. 2 Mikromolar. Auf der Grundlage von PBPk-Modellen kann Asciminib die Exposition von Arzneimitteln erhöhen, die Substrate dieser Transporter sind.

Besondere Patientengruppen

Geschlecht, ethnische Abstammung, Körpergewicht

Die systemische Asciminib-Exposition wird durch Geschlecht, ethnische Abstammung oder Körpergewicht nicht in klinisch relevantem Maße beeinflusst.

Nierenfunktionsstörung

Eine Studie speziell zu Nierenfunktionsstörungen wurde durchgeführt; eingeschlossen wurden 6 Probanden mit normaler Nierenfunktion (absolute glomeruläre Filtrationsrate [aGFR] ≥ 90 ml/min) und 8 Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung, jedoch nicht dialysepflichtig (aGFR 15 bis < 30 ml/min). Die AUC_{inf} und C_{max} waren bei Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 40 mg Asciminib um 56 % bzw. 8 % erhöht (siehe Abschnitt 4.2). Populationspharmakokinetische Modelle zeigten einen Anstieg der medianen AUC_{0-24h} im Steady State von Asciminib um 11,5 % bei Probanden mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion.

Leberfunktionsstörung

Eine Studie speziell zu Leberfunktionsstörungen wurde durchgeführt; eingeschlossen wurden je 8 Probanden mit normaler Leberfunktion, leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A, Score 5-6), mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B, Score 7-9) und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C, Score 10-15). Die Studie zeigte eine Erhöhung der AUC_{inf} von Asciminib um 22 %, 3 % bzw. 66 % bei den Probanden mit leichter, mittelschwerer bzw. schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu denen mit normaler Leberfunktion nach oraler Einnahme einer Einzeldosis von 40 mg Asciminib (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sicherheitspharmakologie

Mittelschwere kardiovaskuläre Auswirkungen (erhöhte Herzfrequenz, verminderter systolischer Blutdruck, verminderter mittlerer arterieller Blutdruck und verminderter arterieller Pulsdruck) wurden in *In-vivo*-Studien zur kardiovaskulären Sicherheit bei Hunden beobachtet, ungefähr bei einer AUC-Exposition, die 12-mal höher war als die, die bei Patienten mit der empfohlenen Dosis von 40 mg zweimal täglich erreicht wurde.

Toxizität bei wiederholter Gabe

Auswirkungen auf die Bauchspeicheldrüse (Anstieg der Serumamylase und -lipase, Azinuszell-Läsionen) traten bei Hunden bei AUC-Expositionen auf, die unter denen lagen, die bei Patienten mit der empfohlenen Dosis von 40 mg zweimal täglich erreicht wurden. Es wurde eine Tendenz zur Regeneration beobachtet.

Erhöhungen der Leberenzyme und/oder des Bilirubins wurden bei Ratten, Hunden und Affen beobachtet. Histopathologische Veränderungen der Leber (zentrilobuläre Hypertrophie der Hepatozyten, leichte Gallengangshyperplasie, vermehrt Nekrosen einzelner Hepatozyten und diffuse Hypertrophie der Hepatozyten) wurden bei Ratten und Affen beobachtet. Diese Veränderungen traten

bei AUC-Expositionen auf, die entweder äquivalent (bei Ratten) oder 12- bis 18-fach höher (bei Hunden bzw. Affen) waren als die, die bei Patienten mit der empfohlenen Dosis von 40 mg zweimal täglich erreicht wurden. Die Veränderungen waren vollständig reversibel.

Die Auswirkungen auf das hämatopoetische System (Verringerung der Erythrozytenmasse, Erhöhung der Milz- oder Knochenmarkpigmente und Erhöhung der Retikulozyten) stimmten bei allen Tierarten mit einer milden und regenerativen, extravaskulären, hämolytischen Anämie überein. Diese Veränderungen traten bei AUC-Expositionen auf, die entweder äquivalent (bei Ratten) oder 12- bis 14-fach höher (bei Hunden bzw. Affen) waren als die, die bei Patienten mit der empfohlenen Dosis von 40 mg zweimal täglich erreicht wurden. Diese Veränderungen waren vollständig reversibel.

Im Duodenum von Ratten wurden minimale Schleimhauthypertrophien/-hyperplasien (Verdickung der Schleimhaut mit häufiger Verlängerung der Zotten) bei AUC-Expositionen festgestellt, die 30-mal höher waren als die, die bei Patienten mit der empfohlenen Dosis von 40 mg zweimal täglich erreicht wurden. Diese Veränderungen waren vollständig reversibel.

Eine minimale oder geringfügige Hypertrophie der Nebenniere und eine leichte bis mittelschwere verminderte Vakuolisierung in der Zona fasciculata traten bei AUC-Expositionen auf, die entweder äquivalent (bei Affen) oder 19-fach höher (bei Ratten) waren als die, die bei Patienten mit der empfohlenen Dosis von 40 mg zweimal täglich erreicht wurden. Diese Veränderungen waren vollständig reversibel.

Karzinogenität und Mutagenität

Asciminib hat weder *in vitro* noch *in vivo* mutagenes, klastogenes oder aneugenes Potenzial gezeigt.

In einer zweijährigen Studie zur Karzinogenität bei Ratten wurden bei weiblichen Tieren ab einer Dosis von 30 mg/kg/Tag nicht-neoplastische proliferative Veränderungen in Form einer ovariellen Hyperplasie der Sertoli-Zellen beobachtet. Bei der höchsten Dosis von 66 mg/kg/Tag wurden bei weiblichen Ratten gutartige Sertoli-Zell-Tumore in den Eierstöcken beobachtet. Die AUC-Expositionen gegenüber Asciminib waren bei weiblichen Ratten bei einer Dosis von 66 mg/kg/Tag im Allgemeinen 8-mal höher als die, die bei Patienten mit einer Dosis von 40 mg zweimal täglich erreicht wurden.

Die klinische Relevanz dieser Befunde ist derzeit unbekannt.

Reproduktionstoxizität

Reproduktionsstudien an trächtigen Ratten und Kaninchen ergaben, dass die orale Gabe von Asciminib während der Organogenese embryotoxische, fetotoxische und teratogene Wirkungen hat.

Die Studien zur embryofetalen Entwicklung bei Ratten ergaben eine leichte Zunahme fetaler Fehlbildungen (Anasarka und kardiale Missbildungen) sowie eine Zunahme viszeraler und skelettaler Veränderungen. Bei Kaninchen wurde eine erhöhte Inzidenz von Resorptionen, die auf embryofetale Mortalität hinweisen, sowie eine niedrige Inzidenz von kardialen Missbildungen, die auf Teratogenität hinweisen, beobachtet. Bei Ratten entsprachen die AUC-Expositionen beim fetalen NOAEL (*no observed adverse effect level*) von 25 mg/kg/Tag denjenigen, die bei Patienten mit einer empfohlenen Dosis von 40 mg zweimal täglich erreicht wurden. Bei Kaninchen entsprachen die AUC-Expositionen beim fetalen NOAEL von 15 mg/kg/Tag denjenigen, die bei Patienten mit der empfohlenen Dosis von 40 mg zweimal täglich erreicht wurden.

In der Fertilitätsstudie an Ratten zeigte Asciminib keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit von männlichen und weiblichen Ratten. Bei Dosen von 200 mg/kg/Tag wurde bei den Männchen eine leichte Auswirkung auf die Motilität und Anzahl der Spermien beobachtet, ungefähr bei einer AUC-Exposition, die 19-mal höher war als die, die bei Patienten mit der empfohlenen Dosis von 40 mg zweimal täglich erreicht wurde.

Eine Studie zur prä- und postnatalen Entwicklungstoxizität wurde nicht durchgeführt.

Phototoxizität

Bei Mäusen zeigte Asciminib ab 200 mg/kg/Tag dosisabhängige phototoxische Wirkungen. Bei der NOAEL-Dosis von 60 mg/kg/Tag betrug die Exposition, bezogen auf die C_{max} im Plasma, das 15-Fache der Exposition, die bei Patienten mit der empfohlenen Dosis von 40 mg zweimal täglich erreicht wurde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Scemblix 20 mg und 40 mg Filmtabletten

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (E460i)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Croscarmellose-Natrium (E468)
Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)
Magnesiumstearat [pflanzlich]
Talkum (E553b)
Hochdisperses Siliciumdioxid
(3-*sn*-Phosphatidyl)cholin (Soja)
Xanthangummi (E415)
Eisen(III)-oxid (E172, rot)

Nur Scemblix 20 mg Filmtabletten

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172, gelb)

Nur Scemblix 40 mg Filmtabletten

Eisen(II,III)-oxid (E172, schwarz)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Scemblix ist in PCTFE/PVC/Alu-Blisterpackungen mit 10 Filmtabletten erhältlich.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar:
Packungen mit 20 oder 60 Filmtabletten.

Scemblix 40 mg Filmtabletten sind zusätzlich in Bündelpackungen mit 180 Filmtabletten (3 Packungen zu 60 Stück) verfügbar.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1670/001-005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

25. August 2022

10. STAND DER INFORMATION

02/2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.