I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Scemblix 20 mg filmtabletta
Scemblix 40 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Scemblix 20 mg filmtabletta

21,62 mg aszciminib-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként, ami 20 mg aszciminibbel egyenértékű.

Ismert hatású segédanyag
43 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

Scemblix 40 mg filmtabletta

43,24 mg aszciminib-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként, ami 40 mg aszciminibbel egyenértékű.

Ismert hatású segédanyag
86 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Scemblix 20 mg filmtabletta

Megközelítőleg 6 mm átmérőjű, halványsárga, kerek, mindkét oldalán domború, metszett élű filmtabletta, egyik oldalán mélynyomásos vállalati logóval és „20” jelöléssel a másik oldalon.

Scemblix 40 mg filmtabletta

Megközelítőleg 8 mm átmérőjű, ibolyásfehér, kerek, mindkét oldalán domború, metszett élű filmtabletta, egyik oldalán mélynyomásos vállalati logóval és „40” jelöléssel a másik oldalon.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Scemblix krónikus fázisú, Philadelphia kromoszóma-pozitív, krónikus myeloid leukaemiában (Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukaemia in chronic phase, Ph+ CML-CP) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a leukaemiás betegek diagnosztizálásában és kezelésében tapasztalt orvosnak kell megkezdenie.

Adagolás

Az aszciminib javasolt teljes napi adagja 80 mg. Az aszciminibet szájon át kell bevenni vagy 80 mg dózisban naponta egyszer, mindennap megközelítőleg ugyanabban az időpontban, vagy pedig 40 mg dózisban naponta kétszer, körülbelül 12 óra eltéréssel (lásd 4.4 pont).

A naponta kétszer 40 mg-ról naponta egyszer 80 mg-ra átálló betegek körülbelül 12 órával az utolsó naponta kétszer esedékes dózis után kezdjék meg a naponta egyszer esedékes aszciminib alkalmazását, majd a továbbiakban a naponta egyszer 80 mg-os adaggal folytassák a kezelést.

A naponta egyszer 80 mg-ról naponta kétszer 40 mg-ra átálló betegek körülbelül 24 órával az utolsó, naponta egyszer esedékes dózis után kezdjék meg a naponta kétszer esedékes aszciminib alkalmazását, majd a továbbiakban a naponta kétszer 40 mg-os adaggal folytassák a kezelést (a két adagot körülbelül 12 óra időközzel kell bevenni).

A megfelelő adagolásról a gyógyszert felíró orvosnak kell döntést hoznia, a beteg javát szem előtt tartva.

Kimaradt dózis
Napi egyszeri adagolás:
Ha egy dózis 12 óránál rövidebb ideig maradt ki, azt be kell venni és a következő dózist akkor kell bevenni, amikor egyébként esedékes lenne.

Ha egy dózis körülbelül 12 óránál hosszabb ideig maradt ki, azt ki kell hagyni és a következő dózist akkor kell bevenni, amikor egyébként esedékes lenne.

Napi kétszeri adagolás:
Ha egy dózis 6 óránál rövidebb ideig maradt ki, azt be kell venni és a következő dózist akkor kell bevenni, amikor egyébként esedékes lenne.

Ha egy dózis kimaradt körülbelül 6 óránál hosszabb ideig, azt ki kell hagyni és a következő dózist akkor kell bevenni, amikor egyébként esedékes lenne.

A kezelés időtartama
Az aszciminib-kezelést addig kell folytatni, amíg klinikai előny figyelhető meg vagy amíg nem lép fel elfogadhatatlan toxicitás.

Dózismódosítás mellékhatások miatt
A kezdő dózis 80 mg naponta egyszer, vagy 40 mg naponta kétszer, a csökkentett dózis pedig 40 mg naponta egyszer, vagy 20 mg naponta kétszer. A dózis módosítható az egyéni biztonságosság és tolerálhatóság alapján, az 1. táblázatban bemutatottaknak megfelelően. Véglegesen abba kell hagyni az aszciminib alkalmazását azoknál a betegeknél, akik nem tolerálnak naponta egyszer 40 mg-os vagy naponta kétszer 20 mg-os dózist.

1. táblázat Az aszciminib dózisának módosítási rendje mellékhatások kezelése céljából

Mellékhatás	Dózismódosítás
Thrombocytopenia és/vagy neutropenia	
ANC < 1,0 × 10^9/l és/vagy THR < 50 × 10^9/l	Függessze fel az aszciminibet, amíg az ANC ≥ 1 × 10^9/l-re és/vagy a THR ≥ 50×10^9/l-re vissza nem áll. • Ha 2 héten belül rendeződött: folytassa a kezdő dózissal. • Ha 2 héten túl rendeződött: folytassa csökkentett dózissal. Kiújuló súlyos thrombocytopenia és/vagy neutropenia esetén függessze fel az aszciminib adását, amíg az ANC ≥ 1 × 10^9/l-re és a THR ≥ 50 × 10^9/l-re vissza nem áll, majd folytassa csökkentett dózissal.
Tünetmentes amiláz- és/vagy lipázaktivitás-emelkedés	
Az ULN 2,0-szeresét meghaladó emelkedés	Függessze fel az aszciminibet, amíg vissza nem tér az ULN 1,5-szerese alá. • Ha rendeződött, folytassa csökkentett dózissal. Ha az események ismét fellépnek csökkentett dózis esetén is, véglegesen hagyja el a gyógyszert. • Ha nem rendeződött, véglegesen hagyja el a gyógyszert. Diagnosztikai vizsgálatokkal zárja ki a pancreatitist.
Nem hematológiai mellékhatások	
3. vagy magasabb fokozatú[1] mellékhatások	Függessze fel az aszciminibet, amíg vissza nem tér 1. vagy alacsonyabb fokozatúra. • Ha rendeződött, folytassa csökkentett dózissal. • Ha nem rendeződött, véglegesen hagyja el a gyógyszert.

ANC: abszolút neutrofilszám; THR: thrombocytaszám; ULN: a normáltartomány felső határértéke (upper limit of normal)
[1]Az amerikai rákkutató intézet nemkívánatos eseményekre vonatkozó általános terminológiai kritériumainak (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) 4.03-as verziója alapján.

<u>*Különleges betegcsoportok*</u>
Idősek
A 65 éves vagy idősebbek betegeknél nem szükséges a dózis módosítása.

Vesekárosodás
Nincs szükség a dózis módosítására enyhe, közepesen psúlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás
Nincs szükség a dózis módosítására enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők
A Scemblix biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

<u>Az alkalmazás módja</u>

A Scemblix szájon át alkalmazandó. A filmtablettákat egészben kell lenyelni egy pohár vízzel. Nem szabad eltörni, összetörni vagy elrágni őket.

A tablettákat szájon át kell bevenni, de nem étkezés közben. Az aszciminib bevétele előtt legalább 2 órán keresztül és utána még legalább 1 órán keresztül nem szabad ételt fogyasztani (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Myelosuppressio

Aszciminibet kapó betegeknél előfordult thrombocytopenia, neutropenia és anaemia. Az aszciminib-kezelés során beszámoltak súlyos (NCI CTCAE szerinti 3. vagy 4. fokozatú) thrombocytopeniáról és neutropeniáról (lásd 4.8 pont). A myelosuppressio rendszerint visszafordítható és a kezelés átmeneti felfüggesztésével kezelhető volt. Teljesvérkép-vizsgálatot kell végezni a kezelés első 3 hónapja során két hetenként, azt követően pedig havonta, vagy amennyiben klinikailag indokolt. A betegeket monitorozni kell, nem állnak-e fenn myelosuppressio jelei és tünetei.

A thrombocytopenia és/vagy neutropenia súlyossága alapján a dózis átmeneti felfüggesztésére, csökkentésére vagy a kezelés abbahagyására lehet szükség, amint azt az 1. táblázat is mutatja (lásd 4.2 pont).

Hasnyálmirigy-toxicitás

Aszciminibet kapó betegeknél pancreatitis és a szérum lipáz- és amilázaktivitásának tünetmentes emelkedése (köztük súlyos reakciók) lépett fel (lásd 4.8 pont).

Az aszciminib-kezelés ideje alatt a szérum lipáz- és amilázaktivitását havi rendszerességgel, vagy klinikailag indokolt esetben ellenőrizni kell. A betegeket monitorozni kell, nem állnak-e fenn hasnyálmirigy-toxicitás jelei és tünetei. Gyakoribb monitorozást kell végezni azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében szerepel pancreatitis. Amennyiben a szérum lipáz- és amilázaktivitásának emelkedését hasi tünetek kísérik, a kezelést átmenetileg fel kell függeszteni és meg kell fontolni azt, hogy megfelelő diagnosztikai vizsgálatokat végezzenek a pancreatitis kizárására (lásd 4.2 pont).

A szérum lipáz- és amilázaktivitás-emelkedésének súlyossága alapján a dózis átmeneti felfüggesztésére, csökkentésére vagy a kezelés abbahagyására lehet szükség, amint azt az 1. táblázat is mutatja (lásd 4.2 pont).

QT-szakasz-megnyúlás

Aszciminibet kapó betegeknél QT-szakasz-megnyúlás lépett fel (lásd 4.8 pont).

Javasolt elektrokardiogramot készíteni az aszciminib-kezelés megkezdése előtt, és amennyiben klinikailag indokolt, a kezelés során végig monitorozni. A hypokalaemiát és a hypomagnesaemiát korrigálni kell az aszciminib beadása előtt, és amennyiben klinikailag indokolt, a kezelés során végig monitorozni kell.

Elővigyázatosság szükséges az aszciminib és olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén, amelyeknél ismerten fennáll a *torsades de pointes* kockázata (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Hypertonia

Aszciminibet kapó betegeknél hypertonia lépett fel, a súlyos hypertoniát is beleértve (lásd 4.8 pont).

A hypertonia és egyéb cardiovascularis kockázati tényezőket rendszeresen monitorozni kell, és kezelésükre a szokásos terápiákat kell alkalmazni az aszciminib-kezelés ideje alatt.

A hepatitis B reaktiválódása

Más BCR::ABL1 tirozinkináz-inhibitorok (TKI) alkalmazását követően a hepatitis B-vírus (HBV) reaktiválódása következett be a vírust krónikusan hordozó betegeknél. A betegeknél a HBV-fertőzésre irányuló tesztelést kell végezni az aszciminib-kezelés megkezdése előtt. Azokat a HBV-hordozó betegeket, akiknek aszciminib-kezelésre van szükségük, szorosan monitorozni kell a kezelés során, valamint a kezelés abbahagyását követően még több hónapig, figyelve az aktív HBV-fertőzés jeleire és tüneteire.

Csökkent hatásosság lehetséges a naponta egyszer 80 mg-os adagolási rend alkalmazása esetén a naponta kétszer 40 mg-os adagolási rend alkalmazásához viszonyítva

A különböző adagolások hatásosságának egyenértékűségét nem igazolták formálisan, klinikai vizsgálatok során. Korábban kettő vagy több TKI-vel kezelt, Ph+ CML-CP-s betegektől származó klinikai, farmakokinetikai és expozíció–válasz modellalkotási adatok alapján felmerül annak lehetősége, hogy a naponta kétszer 40 mg-os adagolási rend hatékonyabb lehet a naponta egyszer 80 mg-os adagolási rendnél (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Laktóz

Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Torsades de pointes ismert kockázatával járó gyógyszerek

Elővigyázatosság szükséges az aszciminib és olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén, amelyeknél ismerten fennáll a *torsades de pointes* kockázata: ilyen többek között a bepridil, a klorokin, a klaritromicin, a halofantrin, a haloperidol, a metadon, a moxifloxacin vagy a pimozid (lásd 5.1 pont).

Az aszciminib plazmakoncentrációját potenciálisan csökkentő gyógyszerek

Erős CYP3A4-induktorok
Erős CYP3A4-induktor (rifampicin) egyidejű alkalmazása 15%-kal csökkentette az aszciminib AUC_{inf}-értékét és 9%-kal növelte a C_{max}-értékét aszciminib 40 mg-os egyszeri dózisát kapó egészséges vizsgálati alanyoknál. Erős CYP3A4-induktor (phenitoin) egyidejű alkalmazása az aszciminib AUC_{inf}-értékét 34%-kal, a C_{max}-értékét pedig 22%-kal csökkentette aszciminib 200 mg-os egyszeri dózisát kapó egészséges vizsgálati alanyoknál.

Elővigyázatosság szükséges az aszciminib és erős CYP3A4-induktorok, így többek között a karbamazepin, a fenobarbitál, a fenitoin, a rifampicin és a közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) egyidejű alkalmazása esetén, ami az aszciminib hatásosságának csökkenését eredményezheti.

Olyan gyógyszerek, amelyek plazmakoncentrációját megváltoztathatja az aszciminib

Keskeny terápiás indexű CYP3A4-szubsztrátok
Az aszciminib és CYP3A4-szubsztrát (midazolám) egyidejű alkalmazása 28%-kal növelte meg a midazolám AUC_{inf}- és 11%-kal a C_{max}-értékét naponta kétszer 40 mg aszciminibet kapó egészséges vizsgálati alanyoknál.

Elővigyázatosság szükséges az aszciminib és az ismerten keskeny terápiás indexű CYP3A4-szubsztrátok, így többek között a fentanil, alfentanil, dihidroergotamin vagy ergotamin egyidejű alkalmazása esetén (lásd 5.2 pont). Nem szükséges módosítani az aszciminib dózisát.

CYP2C9-szubsztrátok
Az aszciminib és egy CYP2C9-szubsztrát (warfarin) egyidejű alkalmazása 41%-kal növelte meg az S-warfarin AUC_{inf}- és 8%-kal a C_{max}-értékét naponta kétszer 40 mg aszciminibet kapó egészséges vizsgálati alanyoknál.

Elővigyázatosság szükséges az aszciminib és az ismerten keskeny terápiás indexű CYP2C9-szubsztrátok, így többek között a fenitoin vagy a warfarin egyidejű alkalmazása esetén (lásd 5.2 pont). Nem szükséges módosítani az aszciminib dózisát.

OATP1B- vagy BCRP-szubsztrátok
Élettani alapú farmakokinetikai (physiologically-based pharmacokinetic, PBPK) modell előrejelzése szerint elővigyázatosság szükséges az aszciminib és BCRP-szubsztrátok, így többek között a szulfaszalazin, metotrexát és rozuvasztatin egyidejű alkalmazása esetén. Gyógyszer-interakciós klinikai vizsgáltot BCRP-vel nem végeztek.

Aszciminib 80 mg-os, napi egyszeri dózisának OATP1B-, CYP3A4- és P-gp-szubsztráttal való egyidejű alkalmazása az atorvasztatin AUC_{inf}-értékét 14%-kal, C_{max}-értékét pedig 24%-kal növelte egészséges vizsgálati alanyoknál. A Scemblix és az OATP1B-szubsztrátok között nem valószínű klinikailag releváns kölcsönhatás előfordulása.

Szűk terápiás indexű P-gp-szubsztrátok
Elővigyázatosság szükséges az aszciminib és az ismerten szűk terápiás indexű P-gp-szubsztrátok, így többek között a digoxin, a dabigatrán és a kolhicin egyidejű alkalmazása esetén (lásd 5.2 pont). Nem szükséges módosítani az aszciminib dózisát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás

Fogamzóképes nők esetében az aszciminib-kezelés elindítása előtt meg kell győződni arról, hogy nem áll fenn terhesség.

A szexuálisan aktív, fogamzóképes nőknek az aszciminib-kezelés során és a kezelés abbahagyását követően még legalább 3 napig hatékony (1% alatti teherbe esési arányt eredményező) fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

Terhesség

Az aszciminib terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Az aszciminib alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. Fel kell hívni a beteg figyelmét arra, hogy fennáll a magzatot veszélyeztető kockázat lehetősége akkor, ha az aszciminibet terhesség alatt alkalmazzák, vagy ha a beteg teherbe esik az aszciminib szedése alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az aszciminib/az aszciminib metabolitjai kiválasztódik/kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Nincsenek adatok az aszciminib anyatejjel táplált újszülöttekre/csecsemőkre vagy az anyatej termelésére gyakorolt hatásairól. Az anyatejjel táplált újszülöttet/csecsemőt fenyegető súlyos mellékhatások veszélye miatt a szoptatást abba kell hagyni az aszciminib-kezelés során és az aszciminib-kezelés abbahagyását követően még legalább 3 napig.

Termékenység

Nincsenek adatok az aszciminib emberi termékenységre gyakorolt hatásáról. Patkányokkal végzett termékenységvizsgálatokban az aszciminib nem befolyásolta a hím és nőstény patkányok reproduktív funkcióit. Patkányoknál azonban a spermiumok motilitására és számára kifejtett nemkívánatos hatásokat figyeltek meg napi 200 mg/ttkg dózisok alkalmazásakor (lásd 5.3 pont). Ennek relevanciája embernél nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az aszciminib nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ennek ellenére azok a betegek, akik szédülést, kimerültséget vagy egyéb, a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket potenciálisan befolyásoló nemkívánatos hatást (lásd 4.8 pont) tapasztalnak, lehetőleg tartózkodjanak a fenti tevékenységektől mindaddig, amíg ezek a nemkívánatos hatások fennállnak.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Aszciminibbel kezelt betegeknél a leggyakoribb, bármilyen fokozatú (≥ 20%-os incidenciájú) mellékhatások a következők voltak: musculoskeletalis fájdalom (34,4%), thrombocytopenia (28,1%), kimerültség (25,4%), felső légúti fertőzések (24,8%), fejfájás (22,8%), neutropenia (21,8%), arthralgia (20,7%) és hasmenés (20,7%).

Aszciminibbel kezelt betegeknél a leggyakoribb, ≥ 3. fokozatú (≥ 5%-os incidenciájú) mellékhatások a következők voltak: thrombocytopenia (16,5%), neutropenia (13,8%), emelkedett hasnyálmirigyenzim-aktivitás (9,4%) és hypertensio (9,2%).

Súlyos mellékhatások az aszciminibet kapó betegek 9,9%-ánál fordultak elő. A leggyakoribb (≥ 1%-os incidenciájú) súlyos mellékhatások a következők voltak: mellkasi folyadékgyülem (1,6%), alsó légúti fertőzések (1,6%), thrombocytopenia (1,3%), pancreatitis (1,1%) és láz (1,1%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az aszciminib átfogó biztonságossági profilját 556 Ph+ CML-ben szenvedő, krónikus (CP) és akcelerált (AP) fázisú betegnél vizsgálták a III. fázisú A2301 (ASCEMBL) pivotális vizsgálatban és az I. fázisú X2101 vizsgálatban, és újonnan diagnosztizált, Ph+ CML CP-s betegeknél a J12301 (ASC4FIRST) nevű, pivotális, III. fázisú klinikai vizsgálatban. Az ASCEMBL során a betegek monoterápia formájában kaptak aszciminibet naponta kétszer 40 mg-os dózisban. Az X2101 során a betegek monoterápia formájában kaptak aszciminibet naponta kétszer 10 és 200 mg közötti, valamint naponta egyszer 80 és 200 mg közötti dózisokban. Az ASC4FIRST során a betegek monoterápia formájában kaptak aszciminibet naponta egyszer 80 mg-os dózisban. Az összesített adathalmazban az aszciminib-expozíció medián időtartama 123,29 hét volt (tartomány: 0,1–439 hét).

A klinikai vizsgálatokból származó mellékhatások (2. táblázat) a MedDRA szervrendszeri besorolásnak megfelelően olvashatók. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb reakciókkal kezdve. Az egyes gyakorisági csoportokban a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek felsorolásra. Továbbá az egyes mellékhatásokhoz rendelt gyakorisági kategóriák a következő besoroláson alapulnak: nagyon gyakori (≥ 1/10); gyakori (≥ 1/100 – < 1/10); nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100); ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000); nagyon ritka (< 1/10 000).

2. táblázat Az aszciminib alkalmazásakor klinikai vizsgálatokban megfigyelt mellékhatások

Szervrendszer	Gyakorisági kategória	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nagyon gyakori	Felső légúti fertőzés[1]
	Gyakori	Alsó légúti fertőzés[2], influenza
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Thrombocytopenia[3], neutropenia[4], anaemia[5]
	Nem gyakori	Lázas neutropenia, pancytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Túlérzékenység
Endokrin betegségek és tünetek	Gyakori	Hypothyreosis[6]
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Dyslipidaemia[7]
	Gyakori	Étvágycsökkenés, hyperglykaemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás, szédülés
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Száraz szem, homályos látás
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori	Szívdobogásérzés
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hypertensio[8]
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Köhögés
	Gyakori	Mellkasi folyadékgyülem, dyspnoe, nem cardialis eredetű mellkasi fájdalom
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Emelkedett hasnyálmirigyenzim-aktivitás[9], hányás, hasmenés, hányinger, abdominalis fájdalom[10], székrekedés
	Gyakori	Pancreatitis[11]
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nagyon gyakori	Emelkedett májenzim-aktivitás[12]
	Gyakori	Emelkedett bilirubinszint a vérben[13]
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Kiütés[14], pruritus
	Gyakori	Urticaria
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Musculoskeletalis fájdalom[15], arthralgia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Kimerültség[16]
	Gyakori	Oedema[17], pyrexia[18]
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Emelkedett kreatin-foszfokinázaktivitás a vérben
	Nem gyakori	QT-megnyúlás az elektrokardiogramon

[1]	A felső légúti fertőzésbe beletartozik: felső légúti fertőzés, nasopharyingitis, pharyngitis és rhinitis.
[2]	Az alsó légúti fertőzésbe beletartozik: pneumonia, bronchitis és tracheobronchitis.
[3]	A thrombocytopeniába beletartozik: thrombocytopenia és csökkent vérlemezkeszám.
[4]	A neutropeniába beletartozik: neutropenia és csökkent neutrophilszám.
[5]	Az anaemiába beletartozik: anaemia, csökkent haemoglobinszint és normocyter anaemia.
[6]	A hypothyreosisba beletartozik: a hypothyreosis, autoimmun thyreoiditis, a pajzsmirigyserkentő hormon emelkedett vérszintje, autoimmun hypothyreosis és primer hypothyreosis.
[7]	A dyslipidaemiába beletartozik: hypertriglyceridaemia, emelkedett koleszterinszint a vérben, hypercholesterinaemia, emelkedett trigliceridszint a vérben, hyperlipidaemia és dyslipidaemia.
[8]	A hypertoniába beletartozik: hypertonia és emelkedett vérnyomás.
[9]	Az emelkedett hasnyálmirigyenzimek-aktivitásba beletartozik: emelkedett lipázaktivitás, emelkedett amilázaktivitás és hyperlipasaemia.
[10]	Az abdominalis fájdalomba beletartozik: abdominalis fájdalom és felhasi fájdalom.
[11]	A pancreatitisbe beletartozik: pancreatitis és akut pancreatitis.
[12]	Az emelkedett májenzim-aktivitásba beletartozik: emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-, emelkedett gamma-glutamiltranszferáz- és emelkedett transzamináz-aktivitás, valamint hypertransaminasaemia.
[13]	Az emelkedett bilirubinszintbe a vérben beletartozik: emelkedett bilirubinszint a vérben, emelkedett konjugáltbilirubin-szint és hyperbilirubinaemia.
[14]	A kiütésbe beletartozik: kiütés, maculopapulosus kiütés és viszkető kiütés.
[15]	A musculoskeletalis fájdalomba beletartozik: végtagfájdalom, hátfájás, myalgia, csontfájdalom, musculoskeletalis fájdalom, a nyak fájdalma, musculoskeletalis mellkasi fájdalom és musculoskeletalis diszkomfort.
[16]	A kimerültségbe beletartozik: kimerültség és asthenia.
[17]	Az oedemába beletartozik: oedema és peripheriás oedema.
[18]	A pyrexiába beletartozik: pyrexia és emelkedett testhőmérséklet.

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Myelosuppressio

Az aszciminibbel kezelt betegek 28,1%-ánál lépett fel thrombocytopenia, ebből 3. fokozatú reakcióról a betegek 7%-ánál, 4. fokozatúról pedig 9,5%-ánál számoltak be. A ≥ 3. fokozatú thrombocytopeniával érintett betegek körében a reakciók első fellépéséig eltelt idő mediánja 6 hét volt (tartomány: 0,14–64,14 hét), bármely bekövetkező reakció időtartamának mediánja pedig 1,57 hét volt (95%-os CI, tartomány: 1,14–2 hét). Az aszciminibet kapó betegek 2%-a véglegesen abbahagyta a szer alkalmazását thrombocytopenia miatt, míg a betegek 12,6%-a csak ideiglenesen hagyta abba az aszciminib alkalmazását e mellékhatás miatt.

Az aszciminibbel kezelt betegek 21,8%-ánál lépett fel neutropenia, ebből 3. fokozatú reakcióról a betegek 7,6%-ánál, 4. fokozatúról pedig 6,3%-ánál számoltak be. A ≥ 3. fokozatú neutropeniával érintett betegek körében a reakciók első fellépéséig eltelt idő mediánja 7,14 hét volt (tartomány: 0,14–180,14 hét), bármely bekövetkező reakció időtartamának mediánja pedig 1,86 hét volt (95%-os CI, tartomány: 1,29–2 hét). Az aszciminibet kapó betegek 1,3%-a véglegesen abbahagyta a szer alkalmazását neutropenia miatt, míg a betegek 9,4%-a csak ideiglenesen hagyta abba az aszciminib alkalmazását e mellékhatás miatt.

Az aszciminibbel kezelt betegek 12,9%-ánál lépett fel anaemia, ebből 4,1%-uknál 3. fokozatú reakciók fordultak elő. A ≥ 3. fokozatú anaemiával érintett betegek körében a reakciók első fellépéséig eltelt idő mediánja 24,14 hét volt (tartomány: 0,14–207 hét), bármely bekövetkező reakció időtartamának mediánja pedig 0,86 hét volt (95%-os CI, tartomány: 0,29–1,71 hét). A betegek 0,5%-ánál hagyták abba ideiglenesen az aszciminib alkalmazását e mellékhatás miatt.

Hasnyálmirigy-toxicitás
Az aszciminibbel kezelt betegek 2%-ánál lépett fel pancreatitis, ebből 1,1%-uknál 3. fokozatú reakciók fordultak elő. Az aszciminibet kapó betegek 0,5%-a véglegesen abbahagyta a szer alkalmazását pancreatitis miatt, míg a betegek 1,1%-a csak ideiglenesen hagyta abba az aszciminib alkalmazását e mellékhatás miatt. Az aszciminibbel kezelt betegek 19,8%-ánál lépett fel a szérum lipáz- és amilázaktivitásának tünetmentes emelkedése, ebből 3. fokozatú reakció a betegek 7,4%-ánál, 4. fokozatú pedig a 2%-uknál fordult elő. A hasnyálmirigyenzim-aktivitás emelkedésével érintett betegek 2%-a hagyta abba véglegesen az aszciminib alkalmazását e mellékhatás miatt.

QT-szakasz-megnyúlás
Az elektrokardiogramon megfigyelhető QT-szakasz-megnyúlás az aszciminibet kapó betegek 0,9%-ánál fordult elő. Az ASCEMBL klinikai vizsgálatban egy betegnél fordult elő megnyúlt, 500 milliszekundum (ms) feletti QTcF, amihez a kiindulási értékhez képest bekövetkezett több mint 60 ms-os QTcF-emelkedés társult, valamint egy betegnél fordult elő megnyúlt QTcF, amihez a kiindulási értékhez képest bekövetkezett több mint 60 ms-os QTcF-emelkedés társult.

Hypertensio
Az aszciminibbel kezelt betegek 17,1%-ánál lépett fel hypertensio, ebből 9%-uknál 3. fokozatú, 0,2%-uknál pedig 4. fokozatú reakcióról számoltak be. A ≥ 3. fokozatú hypertoniával érintett betegek körében a reakciók első fellépéséig eltelt idő mediánja 40,14 hét volt (tartomány: 0,14–365 hét). A betegek 0,9%-ánál hagyták abba ideiglenesen az aszciminib alkalmazását e mellékhatás miatt.

Laboratóriumi eltérések
Az ASCEMBL vizsgálatban laboratóriumi eltérésként foszfátszintcsökkenés következett be a naponta kétszer 40 mg aszciminibet kapó 156 beteg 17,9%-ánál (bármilyen fokozatú) és 7,1%-ánál (3/4. fokozatú). Az ASC4FIRST klinikai vizsgálatban laboratóriumi eltérésként a normál tartományhoz képest foszfátszint-csökkenés következett be a naponta egyszer 80 mg aszciminibet kapó 200 beteg 20,5%-ánál (bármilyen fokozatú).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Klinikai vizsgálatokban az aszciminibet naponta kétszer 280 mg-ig terjedő dózisokban alkalmazták anélkül, hogy fokozott toxicitásra utaló bizonyíték lépett volna fel.

Feltételezett túladagolás esetén támogató intézkedéseket kell tenni és tüneti kezelést kell nyújtani.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, proteinkináz-gátlók, ATC-kód: L01EA06

Hatásmechanizmus

Az aszciminib az ABL/BCR::ABL1 tirozinkináz potens inhibitora. Az aszciminib specifikusan az ABL mirisztoil-zsebét célozva gátolja a BCR::ABL1 fúziós fehérje ABL1-kináz aktivitását.

Farmakodinámiás hatások

In vitro az aszciminib 3 nanomol alatti IC_{50}-átlagértékeken gátolja az ABL1 tirozinkináz-aktivitását. Betegekből származó ráksejtekben az aszciminib specifikusan gátolja a BCR::ABL1-et hordozó sejtek proliferációját 1 és 25 nanomol közötti IC_{50} értékek mellett. Az aszciminib a BCR::ABL1 vad típusát kifejező, módosított sejtekben 0,61 ± 0,21 IC_{50} átlagértékkel, míg a BCR::ABL1 T315I-mutáns formáját kifejező, módosított sejtekben 7,64 ± 3,22 nanomol IC_{50} átlagértékkel gátolja a sejtek proliferációját.

CML egér xenograft modelljeiben az aszciminib dózisfüggően gátolta a BCR::ABL1 vad típusát vagy T315I-mutáns formáját hordozó daganatok növekedését; a daganat visszahúzódását vad típus esetében naponta kétszer 7,5 mg/ttkg, T315I-mutáns típus esetében pedig naponta kétszer 30 mg/ttkg feletti dózis esetén figyelték meg.

A szív elektrofiziológiája
Az aszciminib-kezelés a QT-intervallum expozícióval összefüggő megnyúlásával jár.

Az aszciminib koncentrációja és a Fridericia-képlettel korrigált QT-intervallum kiinduláshoz képest bekövetkezett változásának becsült átlaga (ΔQTcF) közötti összefüggést 239 Ph+ CML-ben vagy Ph+ akut limfoblasztos leukémiában (ALL) szenvedő betegnél vizsgálták, akik naponta kétszer 10 és 280 mg közötti, valamint naponta egyszer 80 és 200 mg közötti dózisokban kaptak aszciminibet. A ΔQTcF becsült átlaga 3,35 ms (a 90%-os CI felső határa: 4,43 ms) volt az aszciminib naponta kétszer 40 mg-os dózisa esetén és 3,64 ms (90%-os CI felső határa: 4,68 ms) volt a napi egyszeri 80 mg-os adag esetén. Lásd 4.4 pont.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Újonnan diagnosztizált Ph+ CML-CP
Az aszciminib klinikai hatásosságát és biztonságosságát az ASC4FIRST nevű, multicentrikus, randomizált, aktív kontrollos és nyílt elrendezésű, III. fázisú vizsgálatban tanulmányozták újonnan diagnosztizált Philadelphia kromoszóma-pozitív, krónikus fázisú myeloid leukaemiás (Ph+ CML-CP) betegek kezelésében.

A vizsgálatban összesen 405 beteg kapott 1:1 arányú véletlen besorolás szerint vagy aszciminibet, vagy a vizsgálóorvos által kiválasztott tirozinkináz-gátlót (IS TKIs). A randomizálás előtt a vizsgálóorvos kiválasztotta a beteg anamnézise és társebetegségei alapján, milyen TKI-t (imatinib vagy második generációs [2G] TKI) kapjon a beteg, ha a randomizálás során az összehasonlító készítményt alkalmazó vizsgálati karra kerülne. A betegeket az Európai Kezelés- és Kimenetelvizsgálat (European Treatment and Outcome Study, EUTOS) szerinti hosszú távú túlélési (ELTS) kockázati csoport (alacsony, közepes vagy magas), és a randomizálás előtt választott TKI (imatinib vagy 2G TKI) alapján stratifikálták. A betegek elfogadhatatlan toxicitás fellépéséig vagy a kezelés kudarcáig folytatták a kezelést.

A betegek 36,8%-a nő, 63,2%-a pedig férfi volt; medián életkoruk 51 év volt (tartomány: 18–86 év). A 405 beteg 23,5%-a volt 65 éves vagy idősebb, míg 6,2%-uk volt 75 éves vagy idősebb. A betegek közül 53,8%-a fehér bőrű, 44,4%-a ázsiai, 1%-a fekete bőrű, 0,7%-a pedig ismeretlen rasszhoz tartozó volt. A demográfiai jellemzők az imatinibet (N=203) és a 2G TKI-t alkalmazó betegek (N=202) körében a következő volt:

- Medián életkor: sorrendben 55 év, illetve 43 év;
- ELTS szerint nagy kockázatú csoport: sorrendben 8,4% és 13,9%;
- A Framingham-besorolás szerint a cardiovascularis betegségek nagy rizikójának kitettek aránya: sorrendben 35,5%, illetve 17,8%.

A demográfiai jellemzők kiegyensúlyozottak voltak az aszciminibet, illetve a vizsgálatvezető által kiválasztott tirozinkináz-gátlót kapók csoportjai között, valamint az imatinibet és a második generációs tirozinkonáz-gátlót kapó betegek csoportjai között.

A 405 betegből 200 fő kapott aszciminibet, 201 pedig IS TKI-t. A 201 IS TKI-t kapó betegből 99 kapott imatinibet, 49 nilotinibet, 42 dazatinibet és 11 bozutinibet. Négy beteg nem kapott kezelést.

A randomizált kezelés medián időtartama 26,6 hónap volt (tartomány: 0,16–35,58 hónap) az aszciminib-kezelésben részesülő betegek esetén, és 25 hónap (tartomány: 0,3–34,53 hónap) volt az IS TKI-kezelésben részesülő betegek esetén. 96 hét elteltével az aszciminibbel kezelt betegek 81,6%-a és az IS TKI-vel kezelt betegek 60,3%-a még mindig kezelés alatt állt.

Eredmények
A vizsgálatnak több elsődleges célkitűzése volt, amelyek a major molekuláris választ (major molecular response, MMR) értékelték a 48. héten. Az egyik elsődleges célkitűzés az aszciminib értékelése az IS TKI-kkel összehasonlítva. A másik elsődleges célkitűzés az aszciminib értékelése az imatinib vizsgálati karban adott IS TKI-kel összehasonlítva. A fő másodlagos célkitűzés az volt, hogy összehasonlítsák a 96. héten az aszciminib-kezelés által létrehozott MMR-t az IS-TKI-k, illetve az imatinibet kapó betegek körében az IS-TKI-k eredményezte major molekuláris válasszal. Másodlagos célkitűzés volt az aszciminib által kiváltott 48. és 96. heti MMR összehasonlítása az a 2G TKI-ket alkalmazó csoportban alkalmazott IS TKI-k által kiváltottal.

Az ASC4FIRST vizsgálat fő hatásossági kimeneteleit a 3. táblázat foglalja össze.

3. táblázat Hatásossági eredmények újonnan diagnosztizált Ph+ CML-CP betegeknél (ASC4FIRST)

Aszciminib 80 mg naponta egyszer		**IS TKI-k[1] 100-400 mg napi egyszer vagy kétszer**			**Különbség (95%-os CI)[2]**	**p-érték**
		Összes beteg (N = 204)	**Imatinibet kapók (N = 102)**	**2G TKI-ket kapók (N = 102)**		
MMR arány, % (95%-os CI) a 48. héten						
Minden beteg (N = 201)	67,66 (60,72; 74,07)	49,02 (41,97; 56,10)			18,88 (9,59; 28,17)	<0,001[3]
Imatinibet kapók (N = 101)	69,31 (59,34; 78,10)		40,2 (30,61; 50,37)		29,55 (16,91; 42,18)	<0,001[4]
2G TKI-ket kapók (N = 100)	66 (55,85; 75,18)			57,84 (47,66; 67,56)	8,17 (–5,14; 21,47)	Nem végeztek formális tesztelést
MMR arány, % (95%-os CI) a 96. héten						
Minden beteg (N = 201)	74,13 (67,50; 80,03)	51,96 (44,87; 58,99)			22,42 (13,55; 31,29)	<0,001[3]
Imatinibet kapók (N = 101)	76,24 (66,74; 84,14)		47,06 (37,10; 57,20)		29,68 (17,57; 41,79)	<0,001[4]
2G TKI-ket kapók (N = 100)	72 (62,13; 80,52)			56,86 (46,68; 66,63)	15,14 (2,32; 27,95)	Nem végeztek formális tesztelést

Rövidítések: MMR: major molekuláris válasz (BCR: ABL1IS ≤ 0.1%); IS TKI: a vizsgálóorvos által választott tirozinkináz-gátló; 2G TKI: második generációs tirozinkináz-gátló; PRS TKI: randomizálás előtt választott tirozinkináz-gátló.

1 IS TKI-k: imatinib (400 mg naponta egyszer) és 2G TKI-k; azaz nilotinib (300 mg naponta kétszer), dazatinib (100 mg naponta egyszer) vagy bozutinib (400 mg naponta egyszer).

2 A PRS TKI és a kiindulási ELTS kockázati csoportok szerint rétegzett gyakori kockázati különbség alapján becsült érték.

3 Cochran–Mantel–Haenszel egyoldalú teszt segítségével korrigált p-érték, PRS TKI és kiindulási ELTS kockázati csoportok szerint rétegezve.

4 Cochran–Mantel–Haenszel egyoldalú teszt segítségével korrigált p-érték, kiindulási ELTS kockázati csoportok szerint rétegezve.

Az MMR-ig eltelt idő mediánja aszciminibbel kezelt betegeknél 24,3 hét (95%-os CI: 24,1; 24,6 hét), IS TKI-vel kezelt betegeknél 36,4 hét (95%-os CI: 36,1; 48,6 hét), az imatinibet kapók közül IS TKI-vel kezelt betegeknél 48,6 hét (95%-os CI: 36; 60,0 hét) és a 2G TKI-ket kapók közül IS TKI-vel kezelt betegeknél 36,1 hét (95%-os CI: 24,4; 48,1 hét) volt.

A 96. heti MMR aránya az ELTS kockázati csoport szerint: aszciminibbel kezelt betegeknél: 80,3% volt az alacsony kockázatúaknál, 66,1% volt a közepes kockázatúaknál és 60,9% volt a nagy kockázatúaknál; IS TKI-vel kezelt betegeknél: 64,8% volt az alacsony kockázatúaknál, 35,1% volt a közepes kockázatúaknál és 22,7% volt a nagy kockázatúaknál; az imatinibet kapók közül IS TKI-vel kezelt betegeknél: 62,5% volt az alacsony kockázatúaknál, 23,3% volt a közepes kockázatúaknál és 12,5% volt a nagy kockázatúaknál; valamint a 2G TKI-ket kapók közül IS TKI-vel kezelt betegeknél: 67,2% volt az alacsony kockázatúaknál, 48,2% volt a közepes kockázatúaknál és 28,6% volt a nagy kockázatúaknál.

A 96. héten az MR4.0-t elérő betegek aránya aszciminibbel kezelt betegeknél 52,7%, IS TKI-vel kezelt betegeknél 34,3%, az imatinibet kapók közül IS TKI-vel kezelt betegeknél 28,4% és a 2G TKI-ket kapók közül IS TKI-vel kezelt betegeknél 40,2% volt. A 96. héten az MR4.5-öt elérő betegek aránya aszciminibbel kezelt betegeknél 36,3%, IS TKI-vel kezelt betegeknél 21,6%, az imatinibet kapók közül IS TKI-vel kezelt betegeknél 15,7% és a 2G TKI-ket kapók közül IS TKI-vel kezelt betegeknél 27,5% volt.

A vizsgálati kezelés mellékhatások miatti abbahagyásáig eltelt idő (time to discontinuation of study treatment due to adverse events, TTDAE) kockázati aránya az aszciminib-kezelésben részesülő betegeknél a 2G TKI-kezeléshez képest 0,46 (95%-os CI: 0,215; 0,997), az aszciminib-kezelésben részesülő betegeknél az imatinib-kezeléshez képest pedig 0,38 (95%-os CI: 0,178; 0,818). A kezelés első 24 hónapjában a nemkívánatos események miatt történő abbahagyás valószínűsége aszciminib-kezelésben részesülő betegek esetében 5,5% (95%-os CI: 2,9; 9,3), imatinib-kezelésben részesülő betegek esetében 13,1% (95%-os CI: 7,4; 20,6), 2G TKI-kezelésben részesülő betegek esetén pedig 12,7% (95% CI: 7,1; 20) volt.

Korábban kettő vagy több TKI-vel kezelt Ph+ CML-CP

Az aszciminib hatásosságát és biztonságosságát az ASCEMBL nevű multicentrikus, randomizált, aktív kontrollos és nyílt elrendezésű III. fázisú vizsgálatban tanulmányozták olyan Ph+ CML-CP-s betegek kezelésében, akiket sikertelenül kezeltek legalább kettő tirozinkináz-inhibitorral vagy nem tolerálták azokat. Az utolsó TKI-vel szembeni rezisztencia alatt a következők bármelyikét értették: nem sikerült akár hematológiai, akár citogenetikai választ elérni 3 hónap alatt; a BCR::ABL1 (nemzetközi skála [International Scale, IS] alapján) > 10% a 6. hónapban vagy azt követően; > 65% Ph+ metafázis 6 hónap elteltével vagy > 35% 12 hónap elteltével vagy azt követően; a komplett hematológiai válasz (complete haematological response, CHR), a részleges citogenetikai válasz (partial cytogenetic response, PCyR), a komplett citogenetikai válasz (complete cytogenetic response, CCyR) vagy a major molekuláris válasz (major molecular response, MMR) elvesztése bármely időpontban; olyan új BCR::ABL1 mutációk, amelyek a vizsgálati készítménnyel szembeni rezisztencia kialakulását vagy klonális evolúció fellépését okozhatták a Ph+ metafázisokban bármely időpontban. Az utolsó TKI-vel szembeni intolerancia alatt az optimális ellátásra nem reagáló, nem hematológiai jellegű toxicitások fellépését, vagy pedig a dózis legkisebb javasolt dózisra csökkentése után fellépő hematológiai toxicitások fellépését értették.

Ebben a vizsgálatban összesen 233 beteget randomizáltak 2:1 arányban vagy naponta kétszer 40 mg aszciminib (N = 157), vagy naponta egyszer 500 mg bozutinib (N = 76) alkalmazására; a betegeket a kiinduláskor fennálló major citogenetikai válasz (major cytogenetic response, MCyR) státusza alapján rétegezték. Az ASCEMBL vizsgálatban nem vettek részt olyan betegek, akiknél a vizsgálatba belépés előtt ismerten T315I és/vagy V299L mutációk álltak fenn bármikor. A betegek elfogadhatatlan toxicitás fellépéséig vagy a kezelés kudarcáig folytatták a kezelést.

A korábban kettő vagy több TKI-vel kezelt, Ph+ CML-CP-s betegek 51,5%-a nő, 48,5%-a pedig férfi volt, a medián életkor 52 év volt (tartomány: 19–83 év). A 233 beteg 18,9%-a volt 65 éves vagy idősebb és 2,6%-uk volt 75 éves vagy idősebb. A betegek a fehér bőrű (74,7%), ázsiai (14,2%) és fekete bőrű (4,3%) rasszba tartoztak. A 233 beteg 80,7%-a rendelkezett az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) szerinti 0 teljesítménystátusszal, 18%-uk ECOG teljesítménystátusza pedig 1 volt. A betegek 48,1%-a kapott korábban 2, 31,3%-a 3, 14,6%-a 4 és 6%-a kapott 5 vagy több TKI-kezelést.

A randomizált kezelés időtartamának mediánja 156 hét (tartomány: 0,1–256,3 hét) volt az aszciminibet kapó betegeknél és 30,5 hét (tartomány: 1–239,3 hét) a bozutinibet kapó betegeknél.

Eredmények
A vizsgálat elsődleges végpontja az MMR aránya volt a 24. héten, fő másodlagos végpontja pedig az MMR aránya volt a 96. héten. Az MMR alatt a BCR::ABL1 IS szerinti ≤ 0,1%-os arányát értik. További másodlagos végpontok voltak a CCyR 24. és 96. heti aránya, amelynek meghatározása: nem találhatók Philadelphia-pozitív csontvelői metafázisok legalább 20 metafázis vizsgálata esetén.

Az ASCEMBL vizsgálat fő hatásossági kimeneteleit a 4. táblázat foglalja össze.

4. táblázat Hatásossági eredmények korábban kettő vagy több tirozinkináz-gátlóval kezelt, Ph+ CML-CP-s betegek körében (ASCEMBL)

	Aszciminib 40 mg naponta kétszer	**Bozutinib 500 mg naponta egyszer**	**Különbség (95%-os CI)[1]**	**p-érték**
	N = 157	**N = 76**		
MMR-arány, % (95%-os CI) a 24. héten	25,48 (18,87; 33,04)	13,16 (6,49; 22,87)	12,24 (2,19; 22,30)	0,029[2]
MMR-arány, % (95%-os CI) a 96. héten	37,58 (29,99; 45,65)	15,79 (8,43; 25,96)	21,74 (10,53; 32,95)	0,001[2]
	N = 103[3]	**N = 62[3]**		
CCyR-arány, % (95%-os CI) a 24. héten	40,78 (31,20; 50,90)	24,19 (14,22; 36,74)	17,30 (3,62; 30,99)	Nem végeztek formális tesztelést
CCyR-arány, % (95%-os CI) a 96. héten	39,81 (30,29; 49,92)	16,13 (8,02; 27,67)	23,87 (10,3; 37,43)	Nem végeztek formális tesztelést

[1] A major citogenetikai válasz kiindulási státuszára módosítva
[2] A major citogenetikai válasz kiindulási státusza szerint rétegezett Cochran–Mantel–Haenszel-féle kétoldalú próba
[3] A CCyR elemzését azon betegek alapján végezték, akiknél nem állt fenn CCyR a kiinduláskor

Kizárólag az elsődleges és a fő másodlagos végpont statisztikai szignifikanciáját tesztelték formálisan a vizsgálati terv szerint.

Az ASCEMBL során az aszciminibbel kezelt betegek 12,7%-ánál és a bozutinibbel kezelt betegek 13,2%-ánál mutattak ki legalább egy BCR::ABL1 mutációt kiinduláskor. A 24. heti MMR-t az aszciminibbel kezelt és kiinduláskor BCR::ABL1 mutációval rendelkező betegek 35,3%-ánál, míg az azzal nem rendelkezők 24,8%-ánál figyelték meg. A 24. heti MMR-t a bozutinibbel kezelt és kiinduláskor mutációval rendelkező betegek 25%-ánál, míg az azzal nem rendelkezők 11,1%-ánál figyelték meg. A 24. heti MMR aránya azoknál a betegeknél, akik a randomizált kezelést a harmadik, negyedik, illetve ötödik vagy későbbi TKI-kezelésként kapták, az előbbi sorrendnek megfelelően 29,3%, 25% és 16,1% volt az aszciminibbel kezeltek körében, míg ez az arány a bozutinibet kapók körében az előbbi sorrendnek megfelelően 20%, 13,8% és 0% volt.

Az aszciminibet kapó és az MMR-t legalább 120 hétig fenntartó betegek Kaplan–Meier-becslés szerinti aránya 97% volt (95%-os CI: 88,6; 99,2).

A naponta egyszer 80 mg-os és a naponta kétszer 40 mg-os adagolási rend tanulmányozása korábban kettő vagy több TKI-vel kezelt, Ph+ CML-CP-ben szenvedő betegeknél az A2302 (ASC4OPT) vizsgálatban
A korábban kettő vagy több TKI-vel kezelt Ph+ CML-CP-ben szenvedő betegeknél alkalmazott, naponta kétszer 40 mg és naponta egyszer 80 mg aszciminib klinikai hatásosságát és biztonságosságát az A2302 (ASC4OPT) című multicentrikus, nyílt elrendezésű, III. fázisú, kezelés-optimalizálási célú vizsgálatban tanulmányozták. Ebben a vizsgálatban 169 beteg kapott 1:1 arányú véletlen besorolás szerint vagy naponta kétszer 40 mg-os dózist (n = 85), vagy naponta egyszer 80 mg-os dózist (n = 84). Az elsődleges cél az aszciminib 48. heti teljes MMR-értékének becslése volt. Az eredményeket az 5. táblázat ismerteti.

5. táblázat Hatásossági eredmények korábban kettő vagy több tirozinkináz-gátlóval kezelt, Ph+ CML-CP-s betegeknél (ASC4OPT)

	Aszciminib 40 mg naponta kétszer és 80 mg naponta egyszer	**Aszciminib 40 mg naponta kétszer**	**Aszciminib 80 mg naponta egyszer**	**Különbség (95%-os CI)[2]**	**p-érték**
	N = 169	**N = 85**	**N = 84**		
MMR aránya, % (95%-os CI)[1] a 48. héten	38,46 (31,09; 46,24)	42,35 (31,70; 53,55)	34,52 (24,48; 45,69)	–7,83 (–22,45; 6,79)	Nem vizsgálták formálisan

[1] Clopper–Pearson-féle 95%-os CI a válaszarányra vonatkozóan
[2] Nem stratifikált, 95%-os Wald CI

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Scemblix vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően CML-ben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az aszciminib gyorsan felszívódik, a maximális plazmaszint mediánja (t_{max}) 2-3 órával a szájon át történő alkalmazást követően kialakul, függetlenül a dózistól. A C_{max}, az AUC_{tau} és a C_{min} geometriai átlaga (geoCV%) dinamikus egyensúlyban 793 ng/ml (49%), 5262 ng×h/ml (48%) illetve 263 ng/ml (68%), aszciminib naponta kétszer 40 mg-os dózisának beadását követően. A C_{max}, az AUC_{tau} és a C_{min} geometriai átlaga (geoCV%) dinamikus egyensúlyban 1781 ng/ml (23%), 15 112 ng×h/ml (28%) és 193 ng/ml (40%), ebben a sorrendben 80 mg aszciminib napi egyszeri beadását követően. PBPK modellek előrejelzése szerint az aszciminib felszívódása közel 100%-os, míg a biohasznosulása hozzávetőlegesen 73%.

Az aszciminib biohasznosulását csökkentheti hidroxipropil-β-ciklodextrin segédanyagot tartalmazó *per os* gyógyszerek egyidejű alkalmazása. Dózisonként összesen 8 g hidroxipropil-β-ciklodextrint tartalmazó itrakonazol belsőleges oldat többszöri dózisának egyidejű alkalmazása aszciminib 40 mg-os dózisával 40,2%-kal csökkentette az aszciminib AUC_{inf}-értékét egészséges vizsgálati alanyoknál.

Az étel hatása
Az ételfogyasztás csökkenti az aszciminib biohasznosulását. A magas zsírtartalmú étrend nagyobb mértékben befolyásolja az aszciminib farmakokinetikáját, mint az alacsony zsírtartalmú étrend. Az aszciminib AUC-értéke 62,3%-kal csökkent magas zsírtartalmú étrend fogyasztásakor és 30%-kal csökkent alacsony zsírtartalmú étrend fogyasztásakor az éhomi állapothoz képest (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján az aszciminib látszólagos megoszlási térfogata dinamikus egyensúlyi állapotban 111 liter. Az aszciminib elsősorban a vérplazmába oszlik meg, *in vitro* adatok alapján az átlagos vér-vérplazma arány 0,58, dózistól függetlenül. Az aszciminib 97,3%-ban kötődik humán plazmafehérjékhez, a dózistól függetlenül.

Biotranszformáció

Az aszciminib elsősorban CYP3A4-mediálta oxidációval, valamint UGT2B7- és UGT2B17-mediálta glükuronidációval metabolizálódik. Az aszciminib a vérplazmában keringő legfontosabb komponens (a beadott dózis 92,7%-a).

Elimináció

Az aszciminib elsősorban széklettel eliminálódik, a renalis útvonal hozzájárulása csekély. Egészséges vizsgálati alanyoknál a ^{14}C-vel jelölt aszciminib egyszeri 80 mg-os dózisának szájon át történő alkalmazását követően az aszciminib dózisának 80%-át nyerték vissza a székletből és 11%-át a vizeletből. A változatlan aszciminib széklettel történő eliminációja a beadott dózis 56,7%-át teszi ki.

Az aszciminib az emlőrákrezisztencia-proteinnel (breast cancer resistance protein, BRCP) eliminálódik az epével történő kiválasztódás útján.

Az aszciminib teljes oralis clearance-e (CL/F) 7 l/óra 80 mg-os teljes napi adag alkalmazásakor, populációs farmakokinetikai elemzés alapján. Az aszciminib eliminációs felezési ideje 7–15 óra 80 mg-os teljes napi adag alkalmazásakor.

Linearitás/nem linearitás

Az aszciminib a dózisarányosnál némileg nagyobb mértékben növeli a dinamikus egyensúlyi expozíciót (AUC és C_{max}) a naponta egyszer vagy kétszer adott 10–200 mg dózistartományban.

Az akkumulációs arány mértani átlaga hozzávetőlegesen 2-szer nagyobb. Dinamikus egyensúlyi állapotot 3 napon belül értek el a naponta kétszer adott 40 mg-os dózissal.

Az expozíció és a terápiás válasz közötti összefüggés értékelése naponta kétszer 40 mg-os, illetve naponta egyszer 80 mg-os adagolási rend alkalmazása esetén

A korábban kettő vagy több TKI-vel kezelt, Ph+ CML-CP-ben szenvedő betegekkel végzett A2302 (ASC4OPT) vizsgálatban sor került az expozíció és a terápiás válasz közötti összefüggés modellezésére. E modell alapján számszerűleg 3%-kal nagyobb 48. heti MMR-rátát jeleztek előre a naponta kétszer adott 40 mg-os dózis esetén (42,6% [95%-os CI: 38,4; 46]), mint a naponta egyszer adott 80 mg-os dózis esetén (39,6% [95%-os CI: 35,4; 43]) (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A gyógyszerinterakciós potenciál *in vitro* értékelése

Az aszciminib számos útvonalon metabolizálódik, beleértve a CYP3A4, az UGT2B7 és az UGT2B17 enzimeket, továbbá az epével ürül a BCRP-transzporter által. A CYP3A4-, UGT- és/vagy BCRP-útvonalakat gátló vagy indukáló gyógyszerek megváltoztathatják az aszciminib expozícióját.

CYP450 és UGT enzimek
In vitro az aszciminib reverzibilisen gátolja a CYP3A4/5-öt, a CYP2C9-et és az UGT1A1-et a naponta kétszer 40 mg-os dózissal elérhető plazmakoncentráció mellett. Az aszciminib növelheti a CYP3A4/5- és a CYP2C9-szubsztrát gyógyszerek expozícióját (lásd 4.5 pont).

Transzporterek
Az aszciminib a BCRP és a P-gp szubsztrátja.

Az aszciminib 24 mikromol Ki értéknél gátolja a BCRP-t, 22 mikromol értéknél a P-gp-t és 2 mikromol értéknél és OATP1B-t. PBPK modellek előrejelzése szerint az aszciminib növelheti azon gyógyszerek expozícióját, amelyek szubsztrátjai a P-gp- és BCRP-transzportereknek.

Különleges betegcsoportok

Nem, rassz, testtömeg
Az aszciminib szisztémás expozícióját sem a nem, sem a rassz, sem a testtömeg nem befolyásolja klinikailag releváns mértékben.

Vesekárosodás
Végeztek egy vizsgálatot kifejezetten a vesekárosodás tanulmányozása céljából 6 egészséges vesefunkciójú (abszolút glomerulusfiltrációs ráta [aGFR] ≥ 90 ml/perc) és 8 súlyos vesekárosodásban szenvedő, dialízist nem igénylő (aGFR 15 – < 30 ml/perc) alany részvételével. Aszciminib egyszeri 40 mg-os *per os* dózisát követően az aszciminib AUC_{inf}-értéke 56%-kal, C_{max}-értéke pedig 8%-kal nőtt a súlyos vesekárosodásban szenvedő résztvevőknél az egészséges vesefunkciójú résztvevőkhöz képest (lásd 4.2 pont). Populációs farmakokinetikai modellek jelzése alapján az aszciminib medián dinamikus egyensúlyi AUC_{0-24h}-értéke 11,5%-kal nő enyhe-középsúlyos vesekárosodásban szenvedő alanyoknál az egészséges vesefunkciójú alanyokhoz képest.

Májkárosodás
Végeztek egy vizsgálatot kifejezetten a májkárosodás tanulmányozása céljából, amelyben 8-8 egészséges májfunkciójú, enyhe májkárosodásban (Child–Pugh A, pontszám: 5-6), középsúlyos májkárosodásban (Child–Pugh B, pontszám: 7-9) vagy súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C, pontszám: 10–15) szenvedő alany vett részt. Aszciminib egyszeri 40 mg-os *per os* dózisát követően az aszciminib AUC_{inf}-értéke 22%-kal nőtt az enyhe, 3%-kal a középsúlyos és 66%-kal a súlyos májkárosodásban szenvedő alanyoknál az egészséges májfunkciójú alanyokhoz képest (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Biztonságossági farmakológia

Mérsékelt cardiovascularis hatásokat (fokozott szívfrekvencia, csökkent szisztolés vérnyomás, csökkent artériás középnyomás és csökkent artériás pulzusnyomás) figyeltek meg kutyákkal végzett *in vivo* cardialis biztonságossági vizsgálatokban, valószínűleg a naponta kétszer 40 mg-os, illetve naponta egyszer 80 mg-os ajánlott dózist (recommended dose, RD) kapó betegeknél elérhető értéket 12-szeresen, illetve 8-szorosan meghaladó AUC-értékű expozíciók mellett.

Ismételt adagolású dózistoxicitás

A hasnyálmirigyre kifejtett hatások (a szérum amiláz- és lipázaktivitásának emelkedése, acinussejt-elváltozások) fordultak elő kutyáknál olyan AUC-értékű expozíciók mellett, amelyek elmaradtak a naponta kétszer 40 mg-os vagy naponta egyszer 80 mg-os ajánlott dózist kapó betegeknél elérhető értéktől. A felépülés irányába mutató tendenciát figyeltek meg.

Májenzimaktivitás- és/vagy bilirubinszint-emelkedéseket figyeltek meg patkányoknál, kutyáknál és majmoknál. Kórszövettani vizsgálattal májelváltozásokat (a centrilobularis hepatociták hypertrophiája, enyhe epeúti hyperplasia, az egyes hepatociták necrosisának fokozódása és diffúz hepatocellularis hypertrophia) észleltek patkányoknál és majmoknál. Ezek a változások olyan AUC-értékű expozíciók mellett jelentkeztek, amelyek egyenértékűek voltak a betegeknél naponta kétszer 40 mg-os vagy naponta egyszer 80 mg-os ajánlott dózis alkalmazásakor elérhető AUC-vel (patkányoknál), illetve 8–18-szorosan meghaladták azt (kutyáknál és majmoknál). Ezek az elváltozások teljes mértékben visszafordíthatók voltak.

A vérképző rendszerre kifejtett hatásokat (vörösvértesttömeg-csökkenés, fokozott lép- vagy csontvelői pigmentáció és emelkedett reticulocytaszám) valamennyi fajnál megfigyeltek, amelyek megfeleltek egy enyhe és regeneratív, extravascularis, haemolyticus anaemiának. Ezek a változások olyan AUC-értékű expozíciók mellett jelentkeztek, amelyek vagy egyenértékűek voltak a betegeknél a naponta kétszer 40 mg-os vagy naponta egyszer 80 mg-os ajánlott dózis alkalmazásakor elérhető AUC-vel (patkányoknál), vagy pedig 8-14-szeresen meghaladták azt (kutyáknál és majmoknál). Ezek az elváltozások teljes mértékben visszafordíthatók voltak.

Minimális mértékű nyálkahártya-hypertrophia/-hyperplasia (gyakran a villusok meghosszabbodásával járó nyálkahártya-megvastagodás) volt megfigyelhető patkányok nyombelében olyan AUC-értékű expozíciók mellett, amelyek 30-szorosan, illetve 22-szeresen meghaladták a naponta kétszer 40 mg-os vagy naponta egyszer 80 mg-os ajánlott dózissal a betegeknél elérhető értékeket. Ez az elváltozás teljes mértékben visszafordítható volt.

Minimális mértékű mellékvese-hypertrophia, valamint a zona fasciculata enyhén vagy közepes mértékben csökkent vacuolisatiója következett be olyan expozíciók mellett, amelyek egyenértékűek voltak a betegeknél naponta kétszer 40 mg-os ajánlott dózis alkalmazásakor elérhető AUC-vel (majmoknál) vagy 19-szeresen meghaladták azt (patkányoknál), illetve amelyek egyenértékűek voltak a naponta egyszer 80 mg-os ajánlott dózis alkalmazásakor elérhető AUC-vel (majmoknál) vagy 13-szorosan meghaladták azt (patkányoknál). Ezek az elváltozások teljes mértékben visszafordíthatók voltak.

Karcinogenitás és mutagenitás

Az aszciminib sem *in vitro*, sem *in vivo* nem fejtett ki mutagén, klasztogén vagy aneugén potenciált.

Egy patkányokkal végzett, 2 évig tartó karcinogenitási vizsgálat során nem neoplasiás jellegű, a petefészekben található Sertoli-sejtek hyperplasiájaként jelentkező proliferatív elváltozásokat észleltek nőstény állatoknál 30 mg/ttkg/nap vagy azt meghaladó dózisoknak megfelelő adagok esetén. A petefészek jóindulatú, Sertoli-sejtes daganatait figyelték meg nőstény patkányoknál a legnagyobb, 66 mg/ttkg/nap dózis alkalmazása esetén. Az aszciminib AUC-ben kifejezett expozíciója nőstény patkányoknál, 66 mg/ttkg/nap dózis alkalmazása esetén általánosságban 8-szorosan vagy 5-szörösen haladta meg azt az expozíciót, ami betegeknél naponta kétszer 40 mg-os vagy naponta egyszer 80 mg-os dózis alkalmazásakor érhető el.

Jelenleg nem ismert ezeknek az eredményeknek a klinikai jelentősége.

Reproduktív toxicitás

Vemhes patkányokkal és nyulakkal végzett reprodukciós állatkísérletekben kimutatták, hogy az organogenesis időszakában *per os* alkalmazott aszciminib embryotoxicus, foetotoxicus és teratogén hatásokat indukált.

Az embryofoetalis fejlődés vizsgálataiban a magzati fejlődési rendellenességek (anasarca és a szív fejlődési zavarai) enyhe növekedését, valamint a zsigeri és vázrendszeri variánsok növekedését figyelték meg patkányoknál. Nyulaknál az embryofoetalis mortalitásra utaló felszívódások fokozott incidenciáját, valamint a teratogenitásra utaló cardialis fejlődési hibák alacsony incidenciáját figyelték meg. Patkányoknál a foetalis megfigyelhető nemkívánatos hatást ki nem váltó szint (no observed adverse effect level, NOAEL) 25 mg/ttkg/nap értéke mellett az AUC-ben kifejezett expozíciója egyenértékű volt a betegeknél naponta kétszer 40 mg-os ajánlott dózissal a betegeknél elérhető értékekkel, illetve alacsonyabb volt a naponta egyszer 80 mg-os ajánlott dózissal a betegeknél elérhető értékeknél. Nyulaknál a foetalis NOAEL 15 mg/ttkg/nap értéke mellett az AUC-ben kifejezett expozíciója egyenértékű volt a betegeknél naponta kétszer 40 mg-os ajánlott dózissal a betegeknél elérhető értékekkel, illetve alacsonyabb volt a naponta egyszer 80 mg-os ajánlott dózissal a betegeknél elérhető értékeknél.

A patkányokkal végzett termékenységi vizsgálatban az aszciminib nem befolyásolta hím és nőstény patkányok reproduktív funkcióit. Hímeknél a spermiumok motilitására és számára kifejtett enyhe hatást figyeltek meg napi 200 mg/ttkg dózisoknál, valószínűleg a naponta kétszer 40 mg-os vagy a naponta egyszer 80 mg-os ajánlott dózissal a betegeknél elérhető értékeket 19-szeresen, illetve 13-szorosan meghaladó, AUC-ben kifejezett expozícióknál.

Nem végeztek a pre- és postnatalis fejlődésre kifejtett toxicitást értékelő vizsgálatot.

Fototoxicitás

Egereknél az aszciminib dózisfüggő fototoxikus hatásokat mutatott napi 200 mg/ttkg-tól kezdődő dózisoknál. A NOAEL 60 mg/ttkg/nap értékénél a plazma C_{max}-értéke alapján meghatározott expozíció 15-szörösen, illetve 6-szorosan haladta meg a betegeknél a naponta kétszer 40 mg-os vagy a naponta egyszer 80 mg-os ajánlott dózissal elérhető értéket.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Scemblix 20 mg és 40 mg filmtabletta

Laktóz-monohidrát
Mikrokristályos cellulóz (E460i)
Hidroxi-propil-cellulóz (E463)
Kroszkarmellóz-nátrium (E468)
Poli(vinil-alkohol) (E1203)
Titán-dioxid (E171)
Magnézium-sztearát
Talkum (E553b)
Kolloid szilícium-dioxid
Lecitin (E322)
Xantán gumi (E415)
Vörös vas-oxid (E172)

Csak a Scemblix 20 mg filmtabletta

Sárga vas-oxid (E172)

Csak a Scemblix 40 mg filmtabletta

Fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Scemblix 10 filmtablettát tartalmazó PCTFE/PVC/Alu buborékcsomagolásban kerül forgalomba.

Az alábbi kiszerelések léteznek:
20 vagy 60 filmtablettát tartalmazó kiszerelések.

A Scemblix 40 mg filmtabletta 180 (3 × 60) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolásban is elérhető.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1670/001-005

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

2022. augusztus 25.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Németország

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Szlovénia

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGALAT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalombahozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	**Lejárat napja**
Forgalombahozatali engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat (post-authorisation efficacy study, PAES): A forgalombahozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a CABL001J12301 (ASC4FIRST) vizsgáló végleges klinikai vizsgálati jelentését. Ennek célja az aszciminib hosszú távú hatásosságának és biztonságosságának további tanulmányozása a Philadelphia kromoszóma-pozitív, krónikus myeloid leukaemiában (Ph+ CML-CP) szenvedő betegek körében.	2031. szeptember 30.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Scemblix 20 mg filmtabletta
aszciminib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg aszciminibbel egyenértékű aszciminib-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

20 filmtabletta
60 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1670/001	20 darab 20 mg-os filmtabletta
EU/1/22/1670/002	60 darab 20 mg-os filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Scemblix 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Scemblix 20 mg tabletta
aszciminib

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Scemblix 40 mg filmtabletta
aszciminib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg aszciminibbel egyenértékű aszciminib-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

20 filmtabletta
60 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1670/003	20 darab 40 mg-os filmtabletta
EU/1/22/1670/004	60 darab 40 mg-os filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Scemblix 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA (BLUE BOX-SZAL EGYÜTT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Scemblix 40 mg filmtabletta
aszciminib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg aszciminibbel egyenértékű aszciminib-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 180 (3 × 60) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1670/005 180 (3 × 60) darab 40 mg-os filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Scemblix 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZBÜLSŐ DOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Scemblix 40 mg filmtabletta
aszciminib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg aszciminibbel egyenértékű aszciminib-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

60 filmtabletta
Gyűjtőcsomagolás része. Önmagában nem hozható forgalomba.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1670/005 180 (3 × 60) darab 40 mg-os filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Scemblix 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Scemblix 40 mg tabletta
aszciminib

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Scemblix 20 mg filmtabletta
Scemblix 40 mg filmtabletta
aszciminib

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Scemblix és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Scemblix szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Scemblix-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Scemblix-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Scemblix és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Scemblix?
A Scemblix hatóanyaga az aszciminib, amely a proteinkináz-gátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Scemblix?
A Scemblix egy rákellenes gyógyszer, amelyet a Philadelphia kromoszóma-pozitív, krónikus mieloid leukémia nevű vérrák (leukémia) krónikus fázisában (angol betűszóval Ph+ CML-CP) szenvedő felnőtt betegek kezelésére alkalmaznak.

Hogyan hat a Scemblix?
Ph+ CML-ben a szervezet nagy számú rendellenes fehérvérsejtet termel. A Scemblix megakadályozza az ilyen rendellenes fehérvérsejtek által előállított egyik fehérje (a BCR::ABL1) hatását, valamint megakadályozza ezen sejtek osztódását és növekedését.

Amennyiben kérdései merülnek fel arra vonatkozóan, hogy ez a gyógyszer hogyan fejti ki hatását vagy hogy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert, kérjük, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

2. Tudnivalók a Scemblix szedése előtt

Ne szedje a Scemblix-et
- ha allergiás az aszciminibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A Scemblix alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha a következők bármelyike fennáll Önre nézve:
- ha jelenleg fennáll vagy korábban bármikor fennállt Önnél a gyomortáj felső részén fellépő súlyos fájdalom, amelyet a hasnyálmiriggyel kapcsolatos probléma okozhat (hasnyálmirigy-gyulladás).
- ha korábban bármikor volt hepatitisz B-fertőzése, illetve lehetséges, hogy most ilyen fertőzése van. Ennek oka, hogy a Scemblix ismét aktívvá teheti a hepatitisz B-t. Kezelőorvosa gondosan megvizsgálja Önt a kezelés megkezdése előtt, nem állnak-e fenn Önnél ezen fertőzés jelei.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha a következők bármelyike kialakul Önnél a Scemblix-kezelés közben:
- ha gyengeséget, magától kialakuló vérzést vagy véraláfutást, valamint gyakori fertőzéseket tapasztal olyan jelekkel, mint például a láz, hideglelés, torokfájás vagy szájfekélyek. Ezek azt jelezhetik, hogy lecsökkent a csontvelő működése, aminek következtében mieloszuppresszió lépett fel (csökkent a fehérvérsejtek, vörösvértestek és vérlemezkék száma).
- ha vérvizsgálatok alapján magas a szervezetében a lipáz és az amiláz enzimek aktivitása (ez a hasnyálmirigy-károsodás, más néven hasnyálmirigy-toxicitás bekövetkezését jelzi).
- ha szívproblémája vagy szívritmuszavara van, például szabálytalan a szívverése vagy a szív elektromos aktivitásának rendellenessége, úgynevezett QT-szakasz-megnyúlás áll fenn Önnél, ami elektrokardiogramon (EKG) látható.
- ha vérvizsgálatok alapján alacsony a kálium vagy a magnézium szintje a vérében (hipokalémia vagy hipomagnezémia).
- ha jelenleg olyan gyógyszerekkel kezelik, amelyek nem kívánt hatást fejthetnek ki a szív működésére (úgynevezett „*torsade de pointes*” jelenséget okozhatnak) (lásd: „Egyéb gyógyszerek és a Scemblix”).
- ha fejfájást, szédülést, mellkasi fájdalmat vagy légszomjat tapasztal (ezek magas vérnyomás, más néven hipertónia jelei lehetnek).

A Scemblix-kezelés figyelemmel kísérése
Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az állapotát, hogy ellenőrizze, a kívánt hatást fejti-e ki a kezelés. Rendszeres orvosi vizsgálatokat, köztük vérvizsgálatokat végeznek majd Önnél a kezelés során. Ezekkel a vizsgálatokkal a következőket fogják figyelemmel kísérni:
- a vérsejtek (fehérvérsejtek, vörösvértestek és vérlemezkék) mennyisége.
- hasnyálmirigy-enzimek (amiláz és lipáz) aktivitása.
- elektrolitok (kálium, magnézium) szintje.
- az Ön szívfrekvenciája és vérnyomása.

Gyermekek és serdülők
Ne adja ezt a gyógyszert gyermekeknek vagy 18 évesnél fiatalabb serdülőknek.

Egyéb gyógyszerek és a Scemblix
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen fontos, hogy szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, amennyiben a következő gyógyszereket alkalmazza:
- rendszerint görcsrohamok kezelésére használt gyógyszerek, például karbamazepin, fenobarbitál vagy fenitoin;
- műtétek vagy más orvosi eljárások előtt vagy közben alkalmazott, a fájdalom kezelésére szolgáló gyógyszerek és/vagy nyugtatók, például alfentanil vagy fentanil;
- migrén vagy demencia kezelésére használt gyógyszerek, például dihidroergotamin vagy ergotamin;

- olyan gyógyszerek, amelyek nem kívánt hatást fejthetnek ki a szív elektromos működésére (úgynevezett „*torsade de pointes*” jelenséget okozhatnak), mint például a bepridil, klorokin, klaritromicin, halofantrin, haloperidol, metadon, moxifloxacin vagy pimozid;
- a vér alvadékonyságának csökkentésére használt gyógyszerek, például a warfarin vagy a dabigatrán;
- súlyos bélgyulladás vagy súlyos reumás vagy fájdalmas ízületi fájdalom kezelésére használt gyógyszerek, például a szulfaszalazin vagy a kolhicin;
- rák, súlyos ízületi gyulladás vagy pikkelysömör kezelésére használt gyógyszerek, például a metotrexát;
- rozuvasztatin, a vér koleszterinszintjének csökkentésére használt gyógyszer;
- magas vérnyomás és egyéb szívproblémák kezelésére használt gyógyszerek, például a digoxin;
- a közönséges orbáncfű (más néven *Hypericum perforatum*) nevű növényi gyógyszer, amit depresszió kezelésére használnak.

Ha már szed Scemblix-et, tájékoztassa kezelőorvosát, ha valamilyen új gyógyszert írnak fel Önnek.

Ha nem biztos benne, hogy alkalmazza-e a fenti gyógyszerek valamelyikét, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Scemblix egyidejű alkalmazása étellel és itallal
Ne vegye be ezt a gyógyszert étkezés közben. A gyógyszert legalább 2 órával bármilyen étel elfogyasztása után, illetve legalább 1 órával bármilyen étel elfogyasztása előtt vegye be. További információkért olvassa el a „Mikor kell bevenni a Scemblix-et” c. részt a 3. pontban.

Terhesség és szoptatás
Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség
A Scemblix károsíthatja a magzatot. Ha Ön még fogamzóképes, kezelőorvosa megbeszéli Önnel, hogy milyen kockázatai lehetnek annak, ha Ön a terhesség vagy szoptatás alatt Scemblix-et szed.

Amennyiben Ön még fogamzóképes, kezelőorvosa terhességi tesztet végezhet a Scemblix-kezelés elindítása előtt.

Ha mégis teherbe esik (vagy úgy gondolja, hogy teherbe esett) a Scemblix-kezelés megkezdése után, azonnal értesítse kezelőorvosát!

Fogamzásgátlási tanács nőknek
Ha Ön fogamzóképes nő, a teherbe esés elkerüléséhez hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a Scemblix-kezelés ideje alatt, valamint még legalább 3 napig a Scemblix abbahagyását követően. Kérdezze meg kezelőorvosát a hatékony fogamzásgátló módszerekről.

Szoptatás
Nem ismert, hogy a Scemblix átjut-e az anyatejbe. Ezért a szoptatást fel kell függesztenie a gyógyszer szedésének ideje alatt, valamint még legalább 3 napig annak abbahagyását követően.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Ez a gyógyszer nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha a gyógyszer bevétele után olyan mellékhatásokat (például szédülést vagy látászavarokat) tapasztal, amelyek befolyásolhatják a biztonságos gépjárművezetéshez, illetve szerszám- vagy géphasználathoz szükséges képességeket, addig ne végezzen ilyen tevékenységeket, amíg meg nem szűnik ez a hatás.

A Scemblix laktózt és nátriumot tartalmaz
Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes".

3. Hogyan kell szedni a Scemblix-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Scemblix-et kell bevenni?
Kezelőorvosa elmondja Önnek, pontosan hány tablettát kell bevennie és hogyan.

A kezelésre adott válaszreakciójától és a lehetséges mellékhatásoktól függően kezelőorvosa megkérheti Önt arra, hogy váltson kisebb adagra, illetve szüneteltesse vagy véglegesen hagyja abba a kezelést.

A Scemblix javasolt teljes napi adagja 80 mg. A napi adagot a következőképpen veheti be:
- Naponta egyszer: Vegyen be 2 tablettát egyszerre, minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban, **VAGY**
- Naponta kétszer: Vegyen be 1 tablettát, majd vegyen be még egy tablettát, körülbelül 12 óra múlva.

Mikor kell bevenni a Scemblix-et?
A Scemblix-et a következők szerint szedje:
- legalább 2 órával bármilyen étel elfogyasztása után,
- utána pedig várjon legalább 1 órát, mielőtt ismét enne valamit.

Ha ezt a gyógyszert minden nap azonos időpontban veszi be, könnyebben eszébe fog jutni, hogy be kell vennie.

Hogyan kell szedni a Scemblix-et?
A tablettát egészben, egy pohár vízzel nyelje le. A megfelelő adagolás biztosítása érdekében ne törje el, ne zúzza össze és ne rágja el a tablettákat!

Mennyi ideig kell szedni a Scemblix-et?
Mindaddig szedje ezt a gyógyszert, amíg kezelőorvosa erre kéri Önt. Ez hosszú távú kezelés, amely hónapokig vagy akár évekig is tarthat. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az állapotát, hogy ellenőrizze, a kívánt hatást fejti-e ki a kezelés.
Ha kérdése merül fel arról, hogy mennyi ideig kell szednie ezt a gyógyszert, szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének.

Ha az előírtnál több Scemblix-et vett be
Ha több tablettát vett be, mint amennyit kellett volna, vagy ha véletlenül valaki más veszi be az Ön gyógyszerét, azonnal kérjen orvosi segítséget. Mutassa meg neki a csomagolást. Lehetséges, hogy orvosi kezelésre lesz szükség.

Ha elfelejtette bevenni a Scemblix-et
<u>Ha naponta egyszer szedi a Scemblix-et:</u>
Ha kevesebb mint 12 óra múlva kell bevennie a következő adagot, hagyja ki az elfelejtett adagot és vegye be a következőt az előzetes terv szerinti időpontban.
Ha több mint 12 óra múlva kell bevennie a következő adagot, vegye be az elfelejtett adagot, majd vegye be a következőt az előzetes terv szerinti időpontban.

Ha naponta kétszer szedi a Scemblix-et;
Ha kevesebb mint 6 óra múlva kell bevennie a következő adagot, hagyja ki az elfelejtett adagot és vegye be a következőt az előzetes terv szerinti időpontban.
Ha több mint 6 óra múlva kell bevennie a következő adagot, vegye be az elfelejtett adagot, majd vegye be a következőt az előzetes terv szerinti időpontban.

Ha idő előtt abbahagyja a Scemblix szedését
Ne hagyja abba a gyógyszer szedését mindaddig, amíg kezelőorvosa azt nem mondja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek
Ha bármilyen súlyos mellékhatást tapasztal, hagyja abba a gyógyszer szedését és azonnal szóljon kezelőorvosának.

Nagyon gyakori mellékhatás (10-ből több mint 1 beteget érinthet):
- magától kialakuló vérzés vagy vérömleny (ezek az alacsony vérlemezkeszám, orvosi nevén trombocitopénia jelei);
- láz, torokfájás, gyakori fertőzések (ezek az alacsony fehérvérsejtszám, orvosi nevén neutropénia jelei).

Nem gyakori mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):
- 38 °C feletti, alacsony fehérvérsejtszámmal járó láz (lázas neutropénia);
- a vérsejtek minden típusának alacsony száma (páncitopénia);
- szabálytalan szívverés, a szív elektromos tevékenységének megváltozása (a QT-szakasz megnyúlása).

További lehetséges mellékhatások
A további mellékhatásokat az alábbiakban soroljuk fel. Amennyiben ezek a mellékhatások súlyossá válnak, kérjük, szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének.

Nagyon gyakori mellékhatás (10-ből több mint 1 beteget érinthet):
- orr- és torokfertőzések (felső légúti fertőzés);
- fáradtság, kimerültség, sápadt bőr (ezek az alacsony vörösvértestszám, azaz a vérszegénység jelei);
- fejfájás;
- szédülés;
- fejfájás, szédülés, mellkasi fájdalom vagy légszomj (ezek a magas vérnyomás, azaz a hipertenzió jelei);
- köhögés;
- hányás;
- hasmenés;
- hányinger;
- hasi fájdalom;
- székrekedés;
- kiütés;
- viszketés (pruritusz);
- izom-, csont- vagy ízületi fájdalom (csont- és izomrendszeri fájdalom);
- ízületi fájdalom (artralgia);
- fáradtság (kimerültség).

Gyakori mellékhatás (10 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet):
- láz, köhögés, nehézlégzés, ziháló légzés (alsó légúti fertőzés jelei);
- influenza;
- fáradtság, testsúlygyarapodás, a bőr és a haj elváltozásai (a pajzsmirigy-alulműködés, más néven hipotireózis jelei);
- étvágytalanság;
- homályos látás;
- száraz szem;
- szívdobogásérzés;
- mellkasi fájdalom, köhögés, csuklás, szapora légzés, a tüdő és a mellkas ürege között felhalmozódó folyadék, amely súlyos esetben légszomjat okozhat (mellkasi folyadékgyülem);
- légszomj, nehézkes légvétel (légzési nehézség jelei);
- mellkasi fájdalom (nem szív eredetű mellkasi fájdalom);
- a gyomortáj felső részén fellépő súlyos fájdalom (hasnyálmirigy-gyulladás, azaz pankreatitisz jele);
- viszkető kiütés (csalánkiütés);
- a teljes testre kiterjedő duzzanat (ödéma);
- láz.

Nem gyakori mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):
- allergiás reakció (túlérzékenység), amelybe beletartozhat a kiütés, a csalánkiütés, a légzési nehézség vagy az alacsony vérnyomás.

Rendellenes vérvizsgálati eredmények
A kezelés során rendellenes eredményeket adhatnak azok a vérvizsgálatok, amelyek információval szolgálhatnak kezelőorvosának arról, hogy az Ön szervei megfelelően működnek-e. Például:

Nagyon gyakori mellékhatás (10-ből több mint 1 beteget érinthet)
- magas zsírszint/lipidszint (diszlipidémia)
- magas lipáz- és amilázaktivitás (a hasnyálmirigy működésére utal)
- a transzamináz enzimek, köztük a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT), a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) és a gamma-glutamiltranszeferáz (GGT) aktivitásának magas szintje (a máj működésére utal)

Gyakori mellékhatás (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)
- a bilirubin nevű anyag magas szintje (a máj működésére utal)
- a kreatin-foszfokináz nevű enzim aktivitásának magas szintje (az izom működésére utal)
- magas vércukorszint (hiperglikémia)

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Scemblix-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborékcsomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha megsérült a csomagolása vagy ha manipulációra utaló jeleket észlel rajta.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Scemblix?

- A készítmény hatóanyaga az aszciminib.
  20 mg aszciminibbel egyenértékű aszciminib-hidrokloridot tartalmaz 20 mg-os filmtablettánként.
  40 mg aszciminibbel egyenértékű aszciminib-hidrokloridot tartalmaz 40 mg-os filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
  20 mg-os és 40 mg-os filmtabletta: laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz (E460i), hidroxi-propil-cellulóz (E463), kroszkarmellóz-nátrium (E468), poli(vinil-alkohol) (E1203), titán-dioxid (E171), magnézium-sztearát, talkum (E553b), kolloid szilícium-dioxid, lecitin (E322), xantángumi (E415), vörös vas-oxid (E172).
  Csak a 20 mg-os filmtabletta: sárga vas-oxid (E172)
  Csak a 40 mg-os filmtabletta: fekete vas-oxid (E172).
  Lásd az „A Scemblix laktózt és nátriumot tartalmaz” részt a 2. pontban.

Milyen a Scemblix külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?
Scemblix 20 mg filmtabletta (tabletta): megközelítőleg 6 mm átmérőjű, halványsárga, kerek, mindkét oldalán domború, metszett élű tabletta, egyik oldalán mélynyomásos vállalati logóval és „20” jelöléssel a másik oldalon.

Scemblix 40 mg filmtabletta (tabletta): megközelítőleg 8 mm átmérőjű, ibolyásfehér, kerek, mindkét oldalán domború, metszett élű tabletta, egyik oldalán mélynyomásos vállalati logóval és „40” jelöléssel a másik oldalon.

A Scemblix 10 filmtablettát tartalmazó buborékcsomagolásban kerül forgalomba.

Az alábbi kiszerelések léteznek:
20 vagy 60 filmtablettát tartalmazó kiszerelések.

A Scemblix 40 mg filmtabletta 180 (3 × 60) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolásban is elérhető.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írország

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Németország

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Szlovénia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

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

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

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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások
A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu/) található.

IV. MELLÉKLET

AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL AZ EGYÉVES FORGALOMBA HOZATALI VÉDELEMRE VONATKOZÓ KÉRELEMMEL KAPCSOLATBAN ELŐADOTT KÖVETKEZTETÉSEK

Az Európai Gyógyszerügynökség által előadott következtetések az alábbiakra vonatkozóan:

- **egyéves forgalomba hozatali védelem**

A CHMP áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott adatokat a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (11) bekezdésében foglaltak figyelembe vételével, és úgy véli, hogy az új terápiás javallat az eddigivel összehasonlítva jelentős klinikai előnyt biztosít, amint azt az európai nyilvános értékelő jelentés bővebben kifejti.