

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Scemblix 20 mg compresse rivestite con film
Scemblix 40 mg compresse rivestite con film
Scemblix 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Scemblix 20 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 21,62 mg di asciminib cloridrato, equivalenti a 20 mg di asciminib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 43 mg di lattosio monoidrato.

Scemblix 40 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 43,24 mg di asciminib cloridrato, equivalenti a 40 mg di asciminib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 86 mg di lattosio monoidrato.

Scemblix 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 108,10 mg di asciminib cloridrato, equivalenti a 100 mg di asciminib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 216 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Scemblix 20 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film di colore giallo pallido, rotonde, biconvesse con bordi smussati di circa 6 mm di diametro, con impresso il logo dell'azienda su un lato e "20" sull'altro lato.

Scemblix 40 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film di colore bianco violaceo, rotonde, biconvesse con bordi smussati di circa 8 mm di diametro, con impresso il logo dell'azienda su un lato e "40" sull'altro lato.

Scemblix 100 mg compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film di colore rosso chiaro, rotonde, biconvesse con bordi smussati di circa 11 mm di diametro, con impresso il logo dell'azienda su un lato e "100" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Scemblix è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica (LMC-CP Ph+) (vedere paragrafo 5.1).

Scemblix è indicato per il trattamento di pazienti adulti con LMC-CP Ph+ con la mutazione T315I che sono resistenti, intolleranti o non idonei al trattamento con ponatinib (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento di pazienti con leucemia.

Posologia

LMC-CP Ph+

La dose giornaliera totale raccomandata di asciminib è di 80 mg. Asciminib può essere assunto per via orale alla dose di 80 mg una volta al giorno approssimativamente alla stessa ora ogni giorno, oppure alla dose di 40 mg due volte al giorno a intervalli di circa 12 ore (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti che passano da 40 mg due volte al giorno a 80 mg una volta al giorno devono iniziare ad assumere asciminib una volta al giorno circa 12 ore dopo l'ultima dose assunta due volte al giorno, per poi proseguire con 80 mg una volta al giorno.

I pazienti che passano da 80 mg una volta al giorno a 40 mg due volte al giorno devono iniziare ad assumere asciminib due volte al giorno circa 24 ore dopo l'ultima dose assunta una volta al giorno, per poi proseguire con 40 mg due volte al giorno a intervalli di circa 12 ore.

La decisione sul regime posologico appropriato deve essere presa a discrezione del medico secondo necessità per il beneficio del paziente.

LMC-CP Ph+ con la mutazione T315I in pazienti resistenti, intolleranti o non idonei al trattamento con ponatinib

La dose raccomandata è di 200 mg due volte al giorno a intervalli di circa 12 ore.

L'uso delle compresse rivestite con film da 100 mg è limitato ai pazienti con LMC-CP Ph+ con la mutazione T315I.

Dose dimenticata

Dosaggio una volta al giorno:

Se una dose viene dimenticata per meno di 12 ore, la dose deve essere assunta e quella successiva deve essere assunta come programmato.

Se una dose viene dimenticata per più di 12 ore circa, la dose deve essere saltata e quella successiva deve essere assunta come programmato.

Dosaggio due volte al giorno:

Se una dose viene dimenticata per meno di 6 ore, la dose deve essere assunta e quella successiva deve essere assunta come programmato.

Se una dose viene dimenticata per più di 6 ore circa, la dose deve essere saltata e quella successiva deve essere assunta come programmato.

Durata del trattamento

Il trattamento con asciminib deve essere continuato fino a quando si osserva un beneficio clinico o fino al verificarsi di tossicità inaccettabile.

Aggiustamenti della dose per reazioni avverse

LMC-CP Ph⁺

La dose iniziale è di 80 mg una volta al giorno o di 40 mg due volte al giorno, mentre la dose ridotta è rispettivamente di 40 mg una volta al giorno o di 20 mg due volte al giorno. La dose può essere modificata in base alla sicurezza e alla tollerabilità individuale come descritto nella Tabella 1.

Asciminib deve essere interrotto definitivamente nei pazienti che non riescono a tollerare una dose di 40 mg una volta al giorno o di 20 mg due volte al giorno.

LMC-CP Ph⁺ con la mutazione T315I in pazienti resistenti, intolleranti o non idonei al trattamento con ponatinib

La dose iniziale è di 200 mg due volte al giorno, mentre la dose ridotta è di 160 mg due volte al giorno. La dose può essere modificata in base alla sicurezza e alla tollerabilità individuale come descritto nella Tabella 1. Asciminib deve essere interrotto definitivamente nei pazienti che non riescono a tollerare una dose di 160 mg due volte al giorno.

Tabella 1 Programma di modifica della dose di asciminib per la gestione delle reazioni avverse

Reazione avversa	Modifica della dose
Trombocitopenia e/o neutropenia	
ANC < 1,0 x 10 ⁹ /L e/o PLT < 50 x 10 ⁹ /L	Sospendere asciminib fino a risoluzione ad ANC ≥ 1 x 10 ⁹ /L e/o PLT ≥ 50 x 10 ⁹ /L. Se risolto: - Entro 2 settimane: riprendere alla dose iniziale. - Dopo più di 2 settimane: riprendere a dose ridotta. Per trombocitopenia severa ricorrente e/o neutropenia, sospendere asciminib fino a risoluzione ad ANC ≥ 1 x 10 ⁹ /L e PLT ≥ 50 x 10 ⁹ /L, quindi riprendere a dose ridotta.
Aumento asintomatico di amilasi e/o lipasi	
Aumento > 2,0 x ULN	Sospendere asciminib fino a risoluzione a < 1,5 x ULN. - Se risolto: riprendere a dose ridotta. Se gli eventi si ripresentano a dose ridotta, interrompere definitivamente. - Se non risolto: interrompere definitivamente. Eseguire esami diagnostici per escludere la pancreatite.
Reazioni avverse non ematologiche	
Reazioni avverse di grado 3 o superiore ¹	Sospendere asciminib fino a risoluzione a grado 1 o inferiore. - Se risolto: riprendere a dose ridotta. - Se non risolto: interrompere definitivamente.

ANC: conta assoluta dei neutrofili; PLT: piastrine; ULN: limite superiore della norma

¹ In base ai Common Terminology Criteria for Adverse Events del National Cancer Institute (NCI CTCAE) v 4.03.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni.

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata a tutte le dosi raccomandate e nei pazienti con compromissione renale severa alla dose giornaliera totale di 80 mg. Non sono disponibili dati clinici in pazienti con compromissione renale severa alla dose di 200 mg di asciminib due volte al giorno. Pertanto, non è possibile fornire raccomandazioni per l'aggiustamento della dose. Si deve prestare attenzione nei pazienti con compromissione renale severa trattati con la dose di 200 mg due volte al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata a tutte le dosi raccomandate e nei pazienti con compromissione epatica severa alla dose giornaliera totale di 80 mg. Non sono disponibili dati clinici in pazienti con compromissione epatica severa alla dose di 200 mg di asciminib due volte al giorno. Pertanto, non è possibile fornire raccomandazioni per l'aggiustamento della dose. Si deve prestare attenzione nei pazienti con compromissione epatica severa trattati con la dose di 200 mg due volte al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Scemblix in pazienti pediatrici di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Scemblix è per uso orale. Le compresse rivestite con film devono essere ingerite intere con un bicchiere d'acqua e non devono essere spezzate, frantumate o masticate.

Le compresse devono essere assunte per via orale senza cibo. Il consumo di cibo deve essere evitato per almeno 2 ore prima e 1 ora dopo l'assunzione di asciminib (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

LMC-CP Ph+ con la mutazione T315I in pazienti resistenti, intolleranti o non idonei al trattamento con ponatinib

Nei pazienti con LMC-CP Ph+ con la mutazione T315I trattati con la dose di 200 mg due volte al giorno, si deve prendere in considerazione un attento monitoraggio poiché ci sono incertezze riguardo a un potenziale aumento dei rischi per la sicurezza rispetto alla dose giornaliera totale di 80 mg a causa del ridotto set di dati di 48 pazienti, di cui 34 avevano un'intensità di trattamento >90%.

Mielosoppressione

Nei pazienti trattati con asciminib si sono verificate trombocitopenia, neutropenia e anemia. Durante il trattamento con asciminib sono state segnalate trombocitopenia severa (grado 3 o 4 secondo i criteri NCI CTCAE) e neutropenia (vedere paragrafo 4.8). La mielosoppressione è stata generalmente reversibile e gestita sospendendo temporaneamente il trattamento. L'emocromo completo deve essere eseguito ogni due settimane per i primi 3 mesi di trattamento e successivamente mensilmente, o come clinicamente indicato. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di mielosoppressione.

In base alla severità della trombocitopenia e/o della neutropenia, la dose deve essere temporaneamente sospesa, ridotta o definitivamente interrotta come descritto in Tabella 1 (vedere paragrafo 4.2).

Tossicità pancreatica

Nei pazienti trattati con asciminib si sono verificati pancreatite e aumenti asintomatici della lipasi e della amilasi sieriche, comprese reazioni severe (vedere paragrafo 4.8).

I livelli sierici di lipasi e amilasi devono essere valutati mensilmente durante il trattamento con asciminib, o come clinicamente indicato. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di tossicità pancreatica. Nei pazienti con anamnesi di pancreatite deve essere eseguito un monitoraggio più frequente. Se gli aumenti dei livelli sierici di lipasi e amilasi sono accompagnati da sintomi addominali, il trattamento deve essere temporaneamente sospeso e si devono prendere in considerazione esami diagnostici appropriati per escludere la pancreatite (vedere paragrafo 4.2).

In base alla severità degli aumenti della lipasi e della amilasi sieriche, la dose deve essere temporaneamente sospesa, ridotta o definitivamente interrotta come descritto nella Tabella 1 (vedere paragrafo 4.2).

Prolungamento del QT

Nei pazienti trattati con asciminib si è verificato un prolungamento del QT (vedere paragrafo 4.8).

Si raccomanda di eseguire un elettrocardiogramma prima dell'inizio del trattamento con asciminib e di monitorarlo durante il trattamento come clinicamente indicato. L'ipokaliemia e l'ipomagnesiemia devono essere corrette prima della somministrazione di asciminib e monitorate durante il trattamento come clinicamente indicato.

Occorre prestare attenzione quando si somministra asciminib alla dose giornaliera totale di 80 mg in concomitanza con medicinali con rischio noto di *torsioni di punta*.

La somministrazione concomitante di asciminib a 200 mg due volte al giorno con medicinali con rischio noto di *torsioni di punta* deve essere evitata (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Ipertensione

Nei pazienti trattati con asciminib si è verificata ipertensione, inclusa ipertensione severa (vedere paragrafo 4.8).

L'ipertensione e altri fattori di rischio cardiovascolare devono essere monitorati regolarmente e gestiti utilizzando le terapie standard durante il trattamento con asciminib.

Riattivazione dell'epatite B

La riattivazione del virus dell'epatite B (*Hepatitis B virus*, HBV) si è verificata nei pazienti portatori cronici di questo virus dopo la somministrazione di altri inibitori della tirosin-chinasi BCR::ABL1 (*tyrosine kinase inhibitors*, TKIs). I pazienti devono essere sottoposti a test per l'infezione da HBV prima dell'inizio del trattamento con asciminib. I portatori di HBV che necessitano di trattamento con asciminib devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di infezione attiva da HBV per tutta la durata della terapia e per diversi mesi dopo l'interruzione della terapia.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

In assenza di dati clinici, si deve prestare attenzione quando si somministra asciminib a 200 mg due volte al giorno nei pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Compromissione epatica

In assenza di dati clinici, si deve prestare attenzione quando si somministra asciminib a 200 mg due volte al giorno nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Potenziale minore efficacia con il regime da 80 mg una volta al giorno rispetto al regime da 40 mg due volte al giorno

Negli studi clinici l'equivalenza dell'efficacia delle diverse posologie non è stata formalmente dimostrata. I dati clinici, farmacocinetici e di modelli di esposizione-risposta in pazienti con LMC-CP Ph+ precedentemente trattati con due o più TKIs suggeriscono che il regime posologico da 40 mg due volte al giorno potrebbe essere più efficace del regime posologico da 80 mg una volta al giorno (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Medicinali con rischio noto di torsioni di punta

Si deve prestare attenzione durante la somministrazione concomitante di asciminib alla dose giornaliera totale di 80 mg e medicinali con rischio noto di *torsioni di punta*, inclusi, ma non limitati a bepridil, cloroquina, claritromicina, alofantrina, aloperidolo, metadone, moxifloxacina o pimozide.

La somministrazione concomitante di asciminib a 200 mg due volte al giorno con medicinali con rischio noto di *torsioni di punta* deve essere evitata (vedere paragrafo 5.1).

Medicinali che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di asciminib

Forti inibitori del CYP3A4

Si deve prestare attenzione durante la somministrazione concomitante di asciminib a 200 mg due volte al giorno con forti inibitori del CYP3A4, inclusi, ma non limitati a claritromicina, telitromicina, troleandomicina, itraconazolo, ketoconazolo, voriconazolo, ritonavir, indinavir, nelfinavir o saquinavir. Non è necessario un aggiustamento della dose di asciminib.

Medicinali che possono diminuire le concentrazioni plasmatiche di asciminib

Forti induttori del CYP3A4

La somministrazione concomitante di un forte induttore del CYP3A4 (rifampicina) ha diminuito l'AUC_{inf} di asciminib del 15% e ha aumentato la C_{max} del 9% in soggetti sani trattati con una dose singola di asciminib da 40 mg. La somministrazione concomitante di un forte induttore del CYP3A4 (fenitoina) ha diminuito l'AUC_{inf} e la C_{max} di asciminib rispettivamente del 34% e del 22% in soggetti sani trattati con una singola dose di asciminib da 200 mg.

Si deve prestare attenzione durante la somministrazione concomitante di asciminib a tutte le dosi raccomandate con forti induttori del CYP3A4, inclusi, ma non limitati a carbamazepina, fenobarbital, fenitoina o Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), che può risultare in una minore efficacia di asciminib.

Medicinali le cui concentrazioni plasmatiche possono essere alterate da asciminib

Substrati del CYP3A4 con indice terapeutico ristretto

La somministrazione concomitante di asciminib con un substrato del CYP3A4 (midazolam) ha aumentato l' AUC_{inf} e la C_{max} di midazolam rispettivamente del 28% e dell'11% in soggetti sani trattati con asciminib 40 mg due volte al giorno.

Si deve prestare attenzione durante la somministrazione concomitante di asciminib a tutte le dosi raccomandate con substrati del CYP3A4 noti per avere un indice terapeutico ristretto, inclusi, ma non limitati ai substrati del CYP3A4 fentanil, alfentanil, diidroergotamina o ergotamina (vedere paragrafo 5.2). Non è necessario un aggiustamento della dose di asciminib.

Substrati del CYP2C9

La somministrazione concomitante di asciminib con un substrato del CYP2C9 (warfarin) ha aumentato l' AUC_{inf} e la C_{max} di S-warfarin rispettivamente del 41% e dell'8% nei soggetti sani trattati con asciminib 40 mg due volte al giorno.

Si deve prestare attenzione durante la somministrazione concomitante di asciminib alla dose giornaliera totale di 80 mg con substrati del CYP2C9 noti per avere un indice terapeutico ristretto, inclusi, ma non limitati a fenitoina o warfarin (vedere paragrafo 5.2). Non è necessario un aggiustamento della dose di asciminib.

La somministrazione concomitante di asciminib a 200 mg due volte al giorno con substrati sensibili del CYP2C9 e substrati del CYP2C9 noti per avere un indice terapeutico ristretto deve essere evitata e devono essere presi in considerazione medicinali alternativi (vedere paragrafo 5.2). Se la somministrazione concomitante non può essere evitata, la dose del substrato del CYP2C9 deve essere ridotta. Se la somministrazione concomitante con warfarin non può essere evitata, la frequenza del monitoraggio del rapporto internazionale normalizzato (*international normalised ratio*, INR) deve essere aumentata poiché l'effetto anticoagulante di warfarin può essere potenziato.

Substrati di BCRP o di OATP1B

La somministrazione concomitante di asciminib con un substrato di BCRP e di OATP1B (rosuvastatina) ha aumentato di 2,18 volte l' AUC_{inf} e di 2,82 volte la C_{max} di rosuvastatina nei soggetti sani trattati con asciminib 80 mg una volta al giorno.

La somministrazione concomitante di asciminib 80 mg una volta al giorno con un substrato di OATP1B, CYP3A4 e P-gp (atorvastatina) ha aumentato di 1,14 volte l' AUC_{inf} e di 1,24 volte la C_{max} di atorvastatina in soggetti sani. È improbabile che si verifichino interazioni clinicamente rilevanti tra asciminib e i substrati di OATP1B.

Si deve prestare attenzione durante la somministrazione concomitante di asciminib a tutte le dosi raccomandate con substrati di BCRP, inclusi, ma non limitati a sulfasalazina, metotrexato e rosuvastatina. Per le raccomandazioni sulla riduzione del dosaggio, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) dei relativi medicinali.

Substrati della P-gp con indice terapeutico ristretto

La somministrazione concomitante di asciminib con un substrato della P-gp (digossina) ha aumentato di 1,30 volte la C_{max} e di 1,18 volte l' AUC_{inf} della digossina nei soggetti sani trattati con asciminib 80 mg una volta al giorno.

Si deve prestare attenzione durante la somministrazione concomitante di asciminib a 200 mg due volte al giorno con substrati della P-gp noti per avere un indice terapeutico ristretto, inclusi, ma non limitati a digossina, dabigatran e colchicina. Non è necessario un aggiustamento della dose di asciminib. Per le raccomandazioni sulla riduzione del dosaggio, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) dei relativi medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione

Lo stato di gravidanza delle donne in età fertile deve essere verificato prima di iniziare il trattamento con asciminib.

Le donne sessualmente attive in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace (metodi che comportano tassi di gravidanza inferiori all'1%) durante il trattamento con asciminib e per almeno 3 giorni dopo l'interruzione del trattamento.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di asciminib in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Asciminib non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. La paziente deve essere informata di un potenziale rischio per il feto se asciminib viene utilizzato durante la gravidanza o se la paziente rimane incinta durante l'assunzione di asciminib.

Allattamento

Non è noto se asciminib/metaboliti siano escreti nel latte materno. Non vi sono dati sugli effetti di asciminib sul neonato/lattante o sulla produzione di latte. A causa delle potenziali reazioni avverse gravi nel neonato/lattante, l'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento e per almeno 3 giorni dopo l'interruzione del trattamento con asciminib.

Fertilità

Non vi sono dati sull'effetto di asciminib sulla fertilità umana. Negli studi sulla fertilità nei ratti, asciminib non ha influenzato la funzione riproduttiva nei ratti maschi e femmine. Tuttavia, sono stati osservati effetti avversi sulla motilità e la conta degli spermatozoi nei ratti a dosi di 200 mg/kg/die (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza per l'uomo non è nota.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Asciminib non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, si raccomanda che i pazienti che manifestano capogiri, stanchezza o altri effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.8) con un potenziale impatto sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari in modo sicuro devono astenersi da queste attività per tutto il tempo in cui persistono gli effetti indesiderati.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

LMC Ph+ (studi ASCEMBL, X2101, ASC4FIRST)

Le reazioni avverse più comuni di ogni grado (incidenza $\geq 20\%$) nei pazienti trattati con asciminib sono state dolore muscoloscheletrico (34,4%), trombocitopenia (28,1%), stanchezza (25,4%), infezioni delle vie respiratorie superiori (24,8%), cefalea (22,8%), neutropenia (21,8%), artralgia (20,7%) e diarrea (20,7%).

Le reazioni avverse più comuni di grado ≥ 3 (incidenza $\geq 5\%$) nei pazienti trattati con asciminib sono state trombocitopenia (16,5%), neutropenia (13,8%), enzimi pancreatici aumentati (9,4%) e ipertensione (9,2%).

Si sono verificate reazioni avverse gravi nel 9,9% dei pazienti trattati con asciminib. Le reazioni avverse gravi più frequenti (incidenza $\geq 1\%$) sono state versamento pleurico (1,6%), infezioni delle vie respiratorie inferiori (1,6%), trombocitopenia (1,3%), pancreatite (1,1%) e ipertensione (1,1%).

LMC-CP Ph+ con la mutazione T315I in pazienti resistenti, intolleranti o non idonei al trattamento con ponatinib (studio X2101)

Il set dei dati di sicurezza per la dose di 200 mg due volte al giorno è limitato a 48 pazienti, di cui 34 hanno avuto un'intensità di trattamento $>90\%$.

Le reazioni avverse più comuni di ogni grado (incidenza $\geq 20\%$) nei pazienti trattati con asciminib sono state dolore muscoloscheletrico (41,7%), stanchezza (35,4%), enzimi pancreatici aumentati (31,3%), diarrea (27,1%), nausea (27,1%), enzimi epatici aumentati (25,0%), artralgia (25,0%), tosse (22,9%), trombocitopenia (20,8%), vomito (20,8%) e cefalea (20,8%).

Le reazioni avverse più comuni di grado ≥ 3 (incidenza $\geq 5\%$) nei pazienti trattati con asciminib sono state enzimi pancreatici aumentati (22,9%), trombocitopenia (16,7%), neutropenia (12,5%), enzimi epatici aumentati (10,4%), ipertensione (8,3%), anemia (6,3%), vomito (6,3%) e dolore addominale (6,3%).

Si sono verificate reazioni avverse gravi nel 12,5% dei pazienti trattati con asciminib. Le reazioni avverse gravi più frequenti (incidenza $\geq 1\%$) sono state dolore addominale (4,2%), vomito (4,2%), infezione delle vie respiratorie inferiori (4,2%), stipsi (2,1%), cefalea (2,1%), dolore toracico non cardiaco (2,1%) e versamento pleurico (2,1%).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza complessivo di asciminib è stato valutato in 556 pazienti con LMC Ph+ in fase cronica (*chronic phase*, CP) e accelerata (*accelerated phase*, AP) nello studio registrativo di fase III A2301 (ASCEMBL) e nello studio di fase I X2101, e con LMC-CP Ph+ di nuova diagnosi nello studio registrativo di fase III J12301 (ASC4FIRST). Nello studio ASCEMBL (N=156), i pazienti hanno ricevuto asciminib in monoterapia alla dose di 40 mg due volte al giorno. Nello studio X2101 (N=200), i pazienti hanno ricevuto asciminib in monoterapia a dosi comprese tra 10 e 200 mg due volte al giorno e tra 80 e 200 mg una volta al giorno. Di questi pazienti, 48 con la mutazione T315I hanno ricevuto asciminib 200 mg due volte al giorno. Nello studio ASC4FIRST (N=200), i pazienti hanno ricevuto asciminib in monoterapia alla dose di 80 mg una volta al giorno. Nel set di dati aggregati, la durata mediana dell'esposizione ad asciminib è stata di 123,29 settimane (intervallo: da 0,1 a 439 settimane).

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici (Tabella 2) sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi. All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono classificate per frequenza, con le reazioni più frequenti per prime. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità. Inoltre, la categoria di frequenza corrispondente a ciascuna reazione avversa si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto raro ($< 1/10\,000$).

Tabella 2 Reazioni avverse osservate con asciminib negli studi clinici

Classificazione per sistemi e organi	Categoria di frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezione delle vie respiratorie superiori ¹
	Comune	Infezione delle vie respiratorie inferiori ² , influenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Trombocitopenia ³ , neutropenia ⁴ , anemia ⁵
	Non comune	Neutropenia febbrile, pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità
Patologie endocrine	Comune	Ipotiroidismo ⁶
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Dislipidemia ⁷
	Comune	Appetito ridotto, iperglicemia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea, capogiro
Patologie dell'occhio	Comune	Occhio secco, visione offuscata
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni
Patologie vascolari	Molto comune	Ipertensione ⁸
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Tosse
	Comune	Versamento pleurico, dispnea, dolore toracico non cardiaco
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Enzimi pancreatici aumentati ⁹ , vomito, diarrea, nausea, dolore addominale ¹⁰ , stipsi
	Comune	Pancreatite ¹¹
Patologie epatobiliari	Molto comune	Enzimi epatici aumentati ¹²
	Comune	Bilirubina ematica aumentata ¹³
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione cutanea ¹⁴ , prurito
	Comune	Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Dolore muscoloscheletrico ¹⁵ , artralgia
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Stanchezza ¹⁶
	Comune	Edema ¹⁷ , piressia ¹⁸
Esami diagnostici	Comune	Creatinfosfochinasi ematica aumentata
	Non comune	QT dell'elettrocardiogramma prolungato

- ¹ Infezione delle vie respiratorie superiori include: infezione delle vie respiratorie superiori, rinofaringite, faringite e rinite.
- ² Infezioni delle vie respiratorie inferiori includono: polmonite, bronchite e tracheobronchite.
- ³ Trombocitopenia include: trombocitopenia e conta delle piastrine diminuita.
- ⁴ Neutropenia include: neutropenia e conta dei neutrofili diminuita.
- ⁵ Anemia include: anemia, emoglobina diminuita e anemia normocitica.
- ⁶ Ipotiroidismo include ipotiroidismo, tiroidite autoimmune, ormone tireostimolante ematico aumentato, ipotiroidismo autoimmune e ipotiroidismo primitivo.
- ⁷ Dislipidemia include: ipertrigliceridemia, colesterolo ematico aumentato, ipercolesterolemia, trigliceridi ematici aumentati, iperlipidemia e dislipidemia.
- ⁸ Ipertensione include: ipertensione e pressione arteriosa aumentata.
- ⁹ Enzimi pancreatici aumentati includono: lipasi aumentata, amilasi aumentata e iperlipasemia.
- ¹⁰ Dolore addominale include: dolore addominale e dolore addominale superiore.
- ¹¹ Pancreatite include: pancreatite e pancreatite acuta.
- ¹² Enzimi epatici aumentati includono: alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, gamma-glutamilttransferasi aumentata, transaminasi aumentate e ipertransaminasemia.
- ¹³ Bilirubina ematica aumentata include: bilirubina ematica aumentata, bilirubina coniugata aumentata e iperbilirubinemia.
- ¹⁴ Eruzione cutanea include: eruzione cutanea, eruzione cutanea maculo-papulare e eruzione cutanea pruriginosa.
- ¹⁵ Dolore muscoloscheletrico include: dolore alle estremità, mal di schiena, mialgia, dolore osseo, dolore muscoloscheletrico, dolore al collo, dolore toracico muscolo-scheletrico e fastidio muscoloscheletrico.
- ¹⁶ Stanchezza include: stanchezza e astenia.
- ¹⁷ Edema include: edema ed edema periferico.
- ¹⁸ Piressia include: piressia e temperatura corporea aumentata.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Mielosoppressione

La trombocitopenia si è verificata nel 28,1% dei pazienti trattati con asciminib, con reazioni di grado 3 e 4 riportate rispettivamente nel 7% e nel 9,5% dei pazienti. Tra i pazienti con trombocitopenia di grado ≥ 3 , il tempo mediano alla prima comparsa delle reazioni è stato di 6 settimane (intervallo: da 0,14 a 64,14 settimane), con una durata mediana di qualsiasi reazione verificatasi di 1,57 settimane (IC al 95%, intervallo: da 1,14 a 2 settimane). Il 2% dei pazienti trattati con asciminib ha interrotto definitivamente il trattamento a causa di trombocitopenia, mentre a causa della reazione avversa asciminib è stato temporaneamente sospeso nel 12,6% dei pazienti.

La trombocitopenia si è verificata nel 20,8% dei pazienti con la mutazione T315I trattati con asciminib, con reazioni di grado 3 e 4 riportate nel 16,7% dei pazienti. Tra i pazienti con trombocitopenia di grado ≥ 3 , il tempo mediano alla prima comparsa delle reazioni è stato di 8,36 settimane (intervallo: da 1,43 a 38,43 settimane), con una durata mediana di qualsiasi reazione verificatasi di 4,29 settimane (IC al 95%, intervallo: da 1,71 a 5,71 settimane). Il 2,1% dei pazienti con la mutazione T315I trattati con asciminib ha interrotto definitivamente il trattamento a causa di trombocitopenia, mentre a causa della reazione avversa asciminib è stato temporaneamente sospeso nel 6,3% dei pazienti.

La neutropenia si è verificata nel 21,8% dei pazienti trattati con asciminib, con reazioni di grado 3 e 4 riportate rispettivamente nel 7,6% e nel 6,3% dei pazienti. Tra i pazienti con neutropenia di grado ≥ 3 , il tempo mediano alla prima comparsa delle reazioni è stato di 7,14 settimane (intervallo: da 0,14 a 180,14 settimane), con una durata mediana di qualsiasi reazione verificatasi di 1,86 settimane (IC al 95%, intervallo: da 1,29 a 2 settimane). L'1,3% dei pazienti trattati con asciminib ha interrotto definitivamente il trattamento a causa di neutropenia, mentre a causa della reazione avversa asciminib è stato temporaneamente sospeso nel 9,4% dei pazienti.

La neutropenia si è verificata nel 16,7% dei pazienti con la mutazione T315I trattati con asciminib, con reazioni di grado 3 e 4 riportate nel 12,5% dei pazienti. Tra i pazienti con neutropenia di grado ≥ 3 , il tempo mediano alla prima comparsa delle reazioni è stato di 4,14 settimane (intervallo: da 0,14 a 16,57 settimane), con una durata mediana di qualsiasi reazione verificatasi di 2,86 settimane (IC al 95%, intervallo: da 1,57 a 4,57 settimane). Il 2,1% dei pazienti con la mutazione T315I trattati con

asciminib ha interrotto definitivamente il trattamento a causa di neutropenia, mentre a causa della reazione avversa asciminib è stato temporaneamente sospeso nel 2,1% dei pazienti.

L'anemia si è verificata nel 12,9% dei pazienti trattati con asciminib, con reazioni di grado 3 che si sono verificate nel 4,1% dei pazienti. Tra i pazienti con anemia di grado ≥ 3 , il tempo mediano alla prima comparsa delle reazioni è stato di 24,14 settimane (intervallo: da 0,14 a 207 settimane), con una durata mediana di qualsiasi reazione verificatasi di 0,86 settimane (IC al 95%, intervallo: da 0,29 a 1,71 settimane). Asciminib è stato temporaneamente sospeso nello 0,5% dei pazienti a causa della reazione avversa.

L'anemia si è verificata nel 10,4% dei pazienti con la mutazione T315I trattati con asciminib, con reazioni di grado 3 e 4 riportate nel 6,3% dei pazienti. Tra i pazienti con anemia di grado ≥ 3 , il tempo mediano alla prima comparsa delle reazioni è stato di 38,43 settimane (intervallo: da 24,14 a 131 settimane), con una durata mediana di qualsiasi reazione verificatasi di 0,86 settimane (IC al 95%, intervallo: da 0,14 a un numero non stimabile di settimane).

Tossicità pancreatica

La pancreatite si è verificata nel 2% dei pazienti trattati con asciminib, con reazioni di grado 3 che si sono verificate nell'1,1% dei pazienti. Lo 0,5% dei pazienti trattati con asciminib ha interrotto definitivamente il trattamento a causa di pancreatite, mentre a causa della reazione avversa asciminib è stato temporaneamente sospeso nell'1,1% dei pazienti. Aumenti asintomatici della lipasi e della amilasi sieriche si sono verificati nel 19,8% dei pazienti trattati con asciminib, con reazioni di grado 3 e 4 che si sono verificate rispettivamente nel 7,4% e nel 2% dei pazienti. Tra pazienti con aumento degli enzimi pancreatici, asciminib è stato interrotto definitivamente nel 2% dei pazienti a causa della reazione avversa.

La pancreatite si è verificata nel 2,1% dei pazienti con la mutazione T315I trattati con asciminib. Aumenti della lipasi e della amilasi sieriche si sono verificati nel 31,3% dei pazienti con la mutazione T315I trattati con asciminib, con reazioni di grado 3 e 4 che si sono verificate nel 22,9% dei pazienti. Il 2,1% dei pazienti con la mutazione T315I trattati con asciminib ha interrotto definitivamente il trattamento a causa di neutropenia, mentre a causa della reazione avversa asciminib è stato temporaneamente sospeso nel 16,7% dei pazienti.

Prolungamento del QT

Il QT dell'elettrocardiogramma prolungato si è verificato nello 0,9% dei pazienti trattati con asciminib. Nello studio clinico ASCEMBL, un paziente ha avuto un QTcF prolungato superiore a 500 millisecondi (ms) insieme a un aumento del QTcF superiore a 60 ms rispetto al basale, e un paziente ha avuto un QTcF prolungato con un aumento del QTcF superiore a 60 ms rispetto al basale.

Ipertensione

L'ipertensione si è verificata nel 17,1% dei pazienti trattati con asciminib, con reazioni di grado 3 e 4 che sono state riportate rispettivamente nel 9% e nello 0,2% dei pazienti. Tra i pazienti con ipertensione di grado ≥ 3 , il tempo mediano alla prima comparsa delle reazioni è stato di 40,14 settimane (intervallo: da 0,14 a 365 settimane). Asciminib è stato temporaneamente sospeso nello 0,9% dei pazienti a causa della reazione avversa.

L'ipertensione si è verificata nel 14,6% dei pazienti con la mutazione T315I trattati con asciminib, con reazioni di grado 3 e 4 che sono state riportate nell'8,3% dei pazienti. Tra i pazienti con ipertensione di grado ≥ 3 , il tempo mediano alla prima comparsa delle reazioni è stato di 32,64 settimane (intervallo: da 11,14 a 277,3 settimane) con una durata mediana di qualsiasi reazione verificatasi di 7,57 settimane (IC al 95%, intervallo: da 2,14 a un numero non stimabile di settimane).

Anomalie di laboratorio

Nello studio ASCEMBL, la diminuzione dei livelli di fosfato si è verificata come anomalia di laboratorio nel 17,9% (tutti i gradi) e nel 7,1% (grado 3/4) dei 156 pazienti trattati con asciminib 40 mg due volte al giorno. Nello studio ASC4FIRST, la diminuzione dei livelli di fosfato rispetto ai

valori normali si è verificata come anomalia di laboratorio nel 20,5% (tutti i gradi) dei 200 pazienti trattati con asciminib 80 mg una volta al giorno.

Nello studio X2101, la diminuzione dei livelli di fosfato si è verificata come anomalia di laboratorio nel 47,9% (tutti i gradi) e nell'8,3% (grado 3/4) dei 48 pazienti trattati con asciminib a 200 mg due volte al giorno.

Aumenti dei livelli di ALT, AST e bilirubina si sono verificati come anomalie di laboratorio rispettivamente nel 50%, 37,5% e 25% (tutti i gradi) dei 48 pazienti trattati con asciminib alla dose di 200 mg due volte al giorno. Tra questi pazienti, sono stati segnalati eventi di aumento di ALT $\geq$ grado 3 ed eventi di aumento di AST $\geq$ grado 3 rispettivamente nell'8,3% e nel 2,1% dei pazienti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici, asciminib è stato somministrato a dosi fino a 280 mg due volte al giorno senza evidenza di aumento della tossicità.

Nei casi di sospetto sovradosaggio devono essere avviate misure di supporto generali e trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, inibitori della protein-chinasi, codice ATC: L01EA06

Meccanismo d'azione

Asciminib è un potente inibitore della tirosin-chinasi ABL/BCR::ABL1. Asciminib inibisce l'attività della chinasi ABL1 della proteina di fusione BCR::ABL1 legando specificamente la tasca miristoilica di ABL.

Effetti farmacodinamici

In vitro, asciminib inibisce l'attività tirosin-chinasica di ABL1 a valori medi di IC_{50} inferiori a 3 nanomolare. Nelle cellule tumorali derivate dai pazienti, asciminib inibisce specificamente la proliferazione delle cellule che presentano BCR::ABL1 con una IC_{50} tra 1 e 25 nanomolare. Nelle cellule ingegnerizzate per esprimere la forma wild-type o la forma mutante T315I di BCR::ABL1, asciminib inibisce la crescita cellulare con valori medi di IC_{50} rispettivamente di $0,61 \pm 0,21$ e $7,64 \pm 3,22$ nanomolare.

Nei modelli murini di xenotrapianto di LMC, asciminib inibisce in modo dose-dipendente la crescita di tumori che presentavano la forma wild-type o la forma mutante T315I di BCR::ABL1, con una regressione tumorale osservata a dosi rispettivamente superiori a 7,5 mg/kg o a 30 mg/kg due volte al giorno.

Elettrofisiologia cardiaca

Il trattamento con asciminib è associato a un prolungamento dell'intervallo QT correlato all'esposizione.

La correlazione tra la concentrazione di asciminib e la variazione media stimata dal basale dell'intervallo QT con la correzione di Fridericia ($\Delta QTcF$) è stata valutata in 239 pazienti con LMC Ph+ o leucemia linfoblastica acuta (LLA) Ph+ trattati con asciminib a dosi comprese tra 10 e 280 mg due volte al giorno e tra 80 e 200 mg una volta al giorno. Il $\Delta QTcF$ medio stimato era di 3,35 ms (limite superiore dell'IC al 90%: 4,43 ms) per la dose di asciminib 40 mg due volte al giorno, di 3,64 ms (limite superiore dell'IC al 90%: 4,68 ms) per la dose 80 mg una volta al giorno e di 5,37 ms (limite superiore dell'IC al 90%: 6,77 ms) per la dose 200 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Efficacia e sicurezza clinica

LMC-CP Ph+ di nuova diagnosi

L'efficacia e la sicurezza clinica di asciminib nel trattamento di pazienti affetti da leucemia mieloide con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica (LMC-CP Ph+) di nuova diagnosi sono state valutate nello studio di fase III multicentrico, randomizzato, con controllo attivo e in aperto ASC4FIRST.

In questo studio, un totale di 405 pazienti è stato randomizzato in un rapporto 1:1 per ricevere asciminib o inibitori tirosin-chinasici selezionati dallo sperimentatore (*investigator-selected TKIs*, IS TKIs). Prima della randomizzazione, l'investigatore ha selezionato il TKI (imatinib o TKI di seconda generazione [*second-generation TKI*, 2G TKI]) da utilizzare in caso di randomizzazione nel braccio di confronto, in base alle caratteristiche e alle comorbidità del paziente. I pazienti sono stati stratificati in base al gruppo di rischio di sopravvivenza a lungo termine (*EUTOS long-term survival*, ELTS) dello studio europeo sul trattamento e sugli esiti (*EUropean Treatment and Outcome Study*, EUTOS) (basso, intermedio, alto) e alla selezione pre-randomizzazione del TKI (imatinib o strato dei 2G TKIs). I pazienti hanno continuato il trattamento fino a quando non si sono verificati tossicità inaccettabile o fallimento del trattamento.

I pazienti erano di sesso femminile per il 36,8% e di sesso maschile per il 63,2%, con età mediana di 51 anni (intervallo: 18-86 anni). Dei 405 pazienti, il 23,5% era di età pari o superiore a 65 anni, mentre il 6,2% era di età pari o superiore a 75 anni. I pazienti erano caucasici (53,8%), asiatici (44,4%), neri (1%) e lo 0,7% di etnia sconosciuta. Le caratteristiche demografiche all'interno degli strati imatinib (N=203) e 2G TKI (N=202) erano le seguenti:

- Età mediana: rispettivamente 55 anni e 43 anni;
- Gruppo ELTS ad alto rischio: rispettivamente 8,4% e 13,9%;
- Gruppo Framingham con alto rischio di patologie cardiovascolari: rispettivamente 35,5% e 17,8%.

Le caratteristiche demografiche erano bilanciate tra asciminib e IS TKIs, così come tra i due bracci all'interno degli strati imatinib e 2G TKI.

Dei 405 pazienti, 200 hanno ricevuto asciminib, mentre 201 hanno ricevuto IS TKIs. Dei 201 pazienti che hanno ricevuto IS TKIs, 99 sono stati trattati con imatinib, 49 con nilotinib, 42 con dasatinib e 11 con bosutinib. Quattro pazienti non hanno ricevuto alcun trattamento.

La durata mediana del trattamento randomizzato è stata di 26,6 mesi (intervallo: da 0,16 a 35,58 mesi) per i pazienti trattati con asciminib e 25 mesi (intervallo: da 0,3 a 34,53 mesi) per i pazienti trattati con IS TKIs. A 96 settimane, erano ancora in trattamento l'81,6% dei pazienti trattati con asciminib e il 60,3% dei pazienti trattati con IS TKIs.

Risultati

Lo studio aveva molteplici obiettivi primari per la valutazione della risposta molecolare maggiore (*major molecular response*, MMR) a 48 settimane. Un obiettivo primario consisteva nel valutare

asciminib rispetto ai IS TKIs. L'altro obiettivo primario consisteva nel valutare asciminib rispetto agli IS TKIs all'interno dello strato di imatinib. L'obiettivo secondario principale consisteva nel valutare la MMR a 96 settimane di asciminib rispetto sia agli IS TKIs che agli IS TKIs all'interno dello strato di imatinib. Gli obiettivi secondari consistevano nel valutare la MMR a 48 e 96 settimane di asciminib rispetto agli IS TKIs all'interno dello strato dei 2G TKIs.

I principali risultati di efficacia dello studio ASC4FIRST sono riassunti nella Tabella 3.

Tabella 3 Risultati di efficacia in pazienti con LMC-CP Ph+ di nuova diagnosi (ASC4FIRST)

Asciminib 80 mg una volta al giorno		IS TKIs ¹ 100-400 mg una o due volte al giorno			Differenza (IC al 95%) ²	Valore p
		Tutti i pazienti (N=204)	Strato imatinib (N=102)	Strato 2G TKIs (N=102)		
Tasso di MMR, % (IC al 95%) a 48 settimane						
Tutti i pazienti (N=201)	67,66 (60,72, 74,07)	49,02 (41,97, 56,10)			18,88 (9,59, 28,17)	<0,001 ³
Strato imatinib (N=101)	69,31 (59,34, 78,10)		40,2 (30,61, 50,37)		29,55 (16,91, 42,18)	<0,001 ⁴
Strato 2G TKIs (N=100)	66 (55,85, 75,18)			57,84 (47,66, 67,56)	8,17 (-5,14, 21,47)	Non formalmente testato
Tasso di MMR, % (IC al 95%) a 96 settimane						
Tutti i pazienti (N=201)	74,13 (67,50, 80,03)	51,96 (44,87, 58,99)			22,42 (13,55, 31,29)	<0,001 ³
Strato imatinib (N=101)	76,24 (66,74, 84,14)		47,06 (37,10, 57,20)		29,68 (17,57, 41,79)	<0,001 ⁴
Strato 2G TKIs (N=100)	72 (62,13, 80,52)			56,86 (46,68, 66,63)	15,14 (2,32, 27,95)	Non formalmente testato

Abbreviazioni: MMR, risposta molecolare maggiore (BCR::ABL1[scala internazionale, *International Scale*]IS ≤0.1%); IS TKIs, inibitori tirosin-chinasici selezionati dallo sperimentatore; 2G TKIs, inibitori tirosin-chinasici di seconda generazione; PRS TKI, selezione di TKI pre-randomizzazione.

¹ IS TKIs includono imatinib (400 mg una volta al giorno) e i 2G TKIs, cioè nilotinib (300 mg due volte al giorno), dasatinib (100 mg una volta al giorno) o bosutinib (400 mg una volta al giorno).

² Stimata utilizzando una differenza di rischio comune stratificata per la PRS TKI e i gruppi di rischio ELTS al basale.

³ Valore p aggiustato utilizzando un test unilaterale di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato per la PRS TKI e i gruppi di rischio ELTS al basale.

⁴ Valore p aggiustato utilizzando un test unilaterale di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato per i gruppi di rischio ELTS al basale.

Il tempo mediano dell'MMR nei pazienti che hanno ricevuto asciminib, IS TKIs, IS TKIs nello strato imatinib e IS TKIs nello strato 2G TKI è stato rispettivamente: 24,3 settimane (IC al 95%: da 24,1 a 24,6 settimane), 36,4 settimane (IC al 95%: da 36,1 a 48,6 settimane), 48,6 settimane (IC al 95%: da 36 a 60,0 settimane) e 36,1 settimane (IC al 95%: da 24,4 a 48,1 settimane).

I tassi di MMR a 96 settimane per gruppo di rischio ELTS nei pazienti trattati con asciminib, IS TKIs, IS TKIs nello strato di imatinib e IS TKIs nello strato dei 2G TKIs erano rispettivamente: 80,3%, 64,8%, 62,5% e 67,2% per il rischio basso; 66,1%, 35,1%, 23,3% e 48,2% per il rischio intermedio; 60,9%, 22,7%, 12,5% e 28,6% per il rischio alto.

A 96 settimane, la MR4.0 raggiunta dai pazienti trattati con asciminib, IS TKIs, IS TKIs nello strato di imatinib e IS TKIs nello strato dei 2G TKIs è stata rispettivamente del 52,7%, 34,3%, 28,4% e 40,2%. A 96 settimane, la MR4.5 raggiunta dai pazienti trattati con asciminib, IS TKIs, IS TKIs nello strato di imatinib e IS TKIs nello strato dei 2G TKIs è stata rispettivamente del 36,3%, 21,6%, 15,7% e 27,5%.

Per i pazienti trattati con asciminib rispetto ai 2G TKIs e asciminib rispetto a imatinib l'hazard ratio del tempo di interruzione del trattamento in studio a causa di eventi avversi (*time to discontinuation of study treatment due to adverse events*, TTDAE) è rispettivamente di 0,46 (IC al 95%: 0,215, 0,997) e

0,38 (IC al 95%: 0,178, 0,818). Per i pazienti trattati rispettivamente con asciminib, imatinib e 2G TKIs la probabilità di interruzione a causa di eventi avversi durante i primi 24 mesi di trattamento è stata del 5,5% (IC al 95%: 2,9, 9,3), 13,1% (IC al 95%: 7,4, 20,6) e 12,7% (IC al 95%: 7,1, 20).

LMC-CP Ph+ precedentemente trattata con due o più TKIs

ASCEMBL

L'efficacia e la sicurezza clinica di asciminib nel trattamento di pazienti affetti da LMC-CP Ph+ che hanno fallito il trattamento o intolleranti a due o più inibitori tirosin-chinasici sono state valutate nello studio di fase III multicentrico, randomizzato, con controllo attivo e in aperto ASCEMBL. La resistenza all'ultimo TKI è stata definita come una qualsiasi delle seguenti condizioni: mancato raggiungimento della risposta ematologica o citogenetica a 3 mesi; BCR::ABL1 > 10% (sulla scala internazionale, *International Scale*, IS) a 6 mesi o successivamente; > 65% di metafasi Ph+ a 6 mesi o > 35% a 12 mesi o successivamente; perdita della risposta ematologica completa (*complete haematological response*, CHR), della risposta citogenetica parziale (*partial cytogenetic response*, PCyR), della risposta citogenetica completa (*complete cytogenetic response*, CCyR) o della risposta molecolare maggiore (*major molecular response*, MMR) in qualsiasi momento; nuove mutazioni di BCR::ABL1 che potenzialmente causano in qualsiasi momento resistenza al medicinale in studio o evoluzione clonale nelle metafasi Ph+. L'intolleranza all'ultimo TKI è stata definita come tossicità non ematologiche non responsive a una gestione ottimale o come tossicità ematologiche ricorrenti dopo la riduzione della dose alla più bassa dose raccomandata.

In questo studio, un totale di 233 pazienti è stato randomizzato in un rapporto 2:1 e stratificato in base allo stato di risposta citogenetica maggiore (*major cytogenetic response*, MCyR) al basale per ricevere asciminib 40 mg due volte al giorno (N= 157) o bosutinib 500 mg una volta al giorno (N= 76). I pazienti con presenza nota di mutazioni T315I e/o V299L in qualsiasi momento prima dell'ingresso nello studio non sono stati inclusi nello studio ASCEMBL. I pazienti hanno continuato il trattamento fino a quando non si sono verificati tossicità inaccettabile o fallimento del trattamento.

I pazienti con LMC-CP Ph+ precedentemente trattati con due o più TKIs erano di sesso femminile per il 51,5% e di sesso maschile per il 48,5%, con età mediana di 52 anni (intervallo: 19-83 anni). Dei 233 pazienti, il 18,9% era di età pari o superiore a 65 anni, mentre il 2,6% era di età pari o superiore a 75 anni. I pazienti erano caucasici (74,7%), asiatici (14,2%) e neri (4,3%). Dei 233 pazienti, l'80,7% e il 18% presentava un performance status ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) rispettivamente di 0 o 1. I pazienti che avevano già ricevuto 2, 3, 4, 5 o più linee precedenti di TKI erano rispettivamente il 48,1%, il 31,3%, il 14,6% e il 6%.

La durata mediana del trattamento randomizzato è stata di 156 settimane (intervallo: da 0,1 a 256,3 settimane) per i pazienti trattati con asciminib e 30,5 settimane (intervallo: da 1 a 239,3 settimane) per i pazienti trattati con bosutinib.

Risultati

L'endpoint primario dello studio era il tasso di MMR a 24 settimane e l'endpoint secondario principale era il tasso di MMR a 96 settimane. La MMR è definita come il rapporto BCR::ABL1 ≤ 0,1% IS. Altri endpoint secondari erano il tasso di CCyR a 24 e 96 settimane, definita come nessuna metafase Ph+ nel midollo osseo con un minimo di 20 metafasi esaminate.

I principali risultati di efficacia dello studio ASCEMBL sono riassunti nella Tabella 4.

Tabella 4 Risultati di efficacia in pazienti con LMC-CP Ph+ precedentemente trattati con due o più inibitori della tirosin-chinasi (ASCEMBL)

	Asciminib 40 mg due volte al giorno	Bosutinib 500 mg una volta al giorno	Differenza (IC al 95%)¹	Valore p
	N=157	N=76		
Tasso di MMR, % (IC al 95%) a 24 settimane	25,48 (18,87; 33,04)	13,16 (6,49; 22,87)	12,24 (2,19; 22,30)	0,029 ²
Tasso di MMR, % (IC al 95%) a 96 settimane	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		
Tasso di CCyR, % (IC al 95%) a 24 settimane	40,78 (31,20; 50,90)	24,19 (14,22; 36,74)	17,30 (3,62; 30,99)	Non formalmente testato
Tasso di CCyR, % (IC al 95%) a 96 settimane	39,81 (30,29; 49,92)	16,13 (8,02; 27,67)	23,87 (10,3; 37,43)	Non formalmente testato
¹ Al momento dell'aggiustamento per lo stato di risposta citogenetica maggiore al basale				
² Test bilaterale di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato per stato di risposta citogenetica maggiore al basale				
³ Analisi della CCyR basata su pazienti che non erano in CCyR al basale				

Gli endpoints primario e secondario principale sono stati gli unici endpoints formalmente testati per la significatività statistica secondo protocollo.

Nello studio ASCEMBL, il 12,7% dei pazienti trattati con asciminib e il 13,2% dei pazienti trattati con bosutinib presentava al basale una o più mutazioni di BCR::ABL1. La MMR a 24 settimane è stata osservata nel 35,3% e nel 24,8% dei pazienti trattati con asciminib rispettivamente con o senza qualsiasi mutazione di BCR::ABL1 al basale. La MMR a 24 settimane è stata osservata nel 25% e nell'11,1% dei pazienti trattati con bosutinib rispettivamente con o senza qualsiasi mutazione al basale. Il tasso di MMR a 24 settimane nei pazienti in cui il trattamento randomizzato rappresentava la terza, quarta o quinta o più linea di TKI è stato rispettivamente del 29,3%, 25% e 16,1% nei pazienti trattati con asciminib e del 20%, 13,8% e 0% nei pazienti trattati con bosutinib.

La percentuale stimata mediante Kaplan-Meier di pazienti che hanno ricevuto asciminib e mantenuto la MMR per almeno 120 settimane è stata del 97% (IC al 95%: 88,6; 99,2).

ASC4OPT

L'efficacia e la sicurezza clinica di asciminib 40 mg due volte al giorno e 80 mg una volta al giorno in pazienti con LMC-CP Ph+ precedentemente trattati con due o più TKIs sono state valutate in uno studio di fase III multicentrico, di ottimizzazione del trattamento, in aperto A2302 (ASC4OPT). In questo studio, 169 pazienti sono stati randomizzati 1:1 a 40 mg due volte al giorno (n=85) o 80 mg una volta al giorno (n=84). L'obiettivo primario era stimare la MMR complessiva di asciminib a 48 settimane. I risultati sono presentati nella Tabella 5.

Tabella 5 Risultati di efficacia in pazienti con LMC-CP Ph+ precedentemente trattati con due o più inibitori della tirosin-chinasi (ASC4OPT)

	Asciminib 40 mg due volte al giorno e 80 mg una volta al giorno	Asciminib 40 mg due volte al giorno	Asciminib 80 mg una volta al giorno	Differenza (IC al 95%) ²	Valore p
	N=169	N=85	N=84		
Tasso di MMR, % (IC al 95%) ¹ a 48 settimane	38,46 (31,09, 46,24)	42,35 (31,70, 53,55)	34,52 (24,48, 45,69)	-7,83 (-22,45, 6,79)	Non formalmente testato
¹ Clopper-Pearson IC al 95% per i tassi di risposta					
² Wald non stratificato IC al 95%					

LMC-CP Ph+ con la mutazione T315I in pazienti resistenti, intolleranti o non idonei al trattamento con ponatinib

L'efficacia e la sicurezza clinica di asciminib nel trattamento di pazienti affetti da LMC-CP Ph+ con la mutazione T315I sono state valutate nel primo studio clinico di fase I, multicentrico, in aperto X2101.

Questo studio ha incluso pazienti con LMC-CP Ph+ con la mutazione T315I che hanno ricevuto asciminib a dosi diverse. Pazienti (N=48) con LMC-CP Ph+ con la mutazione T315I hanno ricevuto asciminib alla dose di 200 mg due volte al giorno. Di questi 48 pazienti, 29 erano stati precedentemente trattati con ponatinib e 19 erano naive a ponatinib. I pazienti hanno continuato il trattamento fino al verificarsi di tossicità inaccettabile o fallimento terapeutico.

I pazienti con LMC-CP Ph+ con la mutazione T315I che hanno ricevuto asciminib alla dose di 200 mg due volte al giorno (N=48) erano di sesso maschile per il 77,1% e di sesso femminile per il 22,9%, con età mediana di 57 anni (intervallo: da 26 a 86 anni). Di questi 48 pazienti, il 33,3% era di età pari o superiore a 65 anni, mentre l'8,3% era di età pari o superiore a 75 anni. I pazienti erano caucasici (47,9%), asiatici (25%) e neri (2,1%). Il 75% e il 25% presentava un performance status ECOG rispettivamente di 0 o 1. I pazienti che avevano già ricevuto 1, 2, 3, 4 e 5 o più linee precedenti di TKIs erano rispettivamente il 16,7%, il 31,3%, il 35,4%, il 14,6% e il 2,1%. La durata mediana del trattamento è stata di 181,7 settimane (intervallo: da 2 a 312 settimane).

Risultati

La risposta molecolare maggiore (MMR) è definita come il rapporto BCR::ABL1 $\leq 0,1\%$ IS. Il tasso di MMR dei pazienti valutabili (N=45) trattati con asciminib alla settimana 24 era del 30,8% (IC al 90%: 16,3%, 48,7%) per i pazienti precedentemente trattati con ponatinib (N=26). La MMR a 96 settimane è stata raggiunta nel 34,6% dei pazienti precedentemente trattati con ponatinib.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Scemblis in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per LMC (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Asciminib viene assorbito rapidamente, con un livello plasmatico massimo mediano (T_{max}) raggiunto da 2 a 3 ore dopo la somministrazione orale, indipendentemente dalla dose. La media geometrica (geoCV%) della C_{max} , dell' AUC_{tau} e della C_{min} allo stato stazionario è rispettivamente di 793 ng/mL (49%), di 5 262 ng*h/mL (48%) e di 263 ng/mL (86%) dopo la somministrazione di asciminib alla dose di 40 mg due volte al giorno. La media geometrica (geoCV%) della C_{max} , dell' AUC_{tau} e della C_{min} allo stato stazionario è rispettivamente di 1 781 ng/mL (23%), di 15 112 ng*h/mL (28%) e di

193 ng/mL (40%) dopo la somministrazione di asciminib alla dose di 80 mg una volta al giorno. La media geometrica (geoCV%) della C_{max} , dell' AUC_{tau} e della C_{min} allo stato stazionario è rispettivamente di 5 642 ng/mL (40%), 37 547 ng*h/mL (41%) e 2 715 ng/mL (58%), dopo la somministrazione di asciminib alla dose di 200 mg due volte al giorno. I modelli di PBPK prevedono che l'assorbimento di asciminib sia di circa il 100%, mentre la biodisponibilità sia di circa il 73%.

La biodisponibilità di asciminib può essere ridotta dalla somministrazione concomitante di medicinali orali contenenti idrossipropil- β -ciclodestrina come eccipiente. In soggetti sani la somministrazione concomitante di dosi multiple di una soluzione orale di itraconazolo contenente idrossipropil- β -ciclodestrina per un totale di 8 g per dose con una dose di asciminib di 40 mg ha diminuito l' AUC_{inf} di asciminib del 40,2%.

Effetto del cibo

Il consumo di cibo diminuisce la biodisponibilità di asciminib, un pasto ad alto contenuto di grassi ha un impatto maggiore sulla farmacocinetica di asciminib rispetto a un pasto a basso contenuto di grassi. L' AUC di asciminib è diminuita del 62,3% con un pasto ad alto contenuto di grassi e del 30% con un pasto a basso contenuto di grassi rispetto allo stato a digiuno (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente di asciminib allo stato stazionario è di 111 litri in base all'analisi farmacocinetica di popolazione. Asciminib si distribuisce principalmente nel plasma, con un rapporto medio sangue/plasma di 0,58, indipendentemente dalla dose sulla base di dati *in vitro*. Asciminib si lega per il 97,3% alle proteine plasmatiche umane, indipendentemente dalla dose.

Biotrasformazione

Asciminib viene metabolizzato principalmente tramite ossidazione mediata da CYP3A4 e glucuronidazione mediata da UGT2B7 e UGT2B17. Asciminib è il principale componente circolante nel plasma (92,7% della dose somministrata).

Eliminazione

Asciminib viene eliminato principalmente tramite escrezione fecale, con un contributo minore della via renale. L'ottanta e l'11% della dose di asciminib sono stati recuperati rispettivamente nelle feci e nelle urine di soggetti sani dopo somministrazione orale di una dose singola di 80 mg di asciminib marcato-[^{14}C]. L'eliminazione fecale di asciminib immodificato rappresenta il 56,7% della dose somministrata.

Asciminib viene eliminato attraverso secrezione biliare tramite la proteina di resistenza cancro al seno (*breast cancer resistant protein*, BCRP).

La clearance totale orale (*oral total clearance*, CL/F) di asciminib è di 7 l/ora dopo una dose giornaliera totale di 80 mg, in base all'analisi farmacocinetica di popolazione. L'emivita di eliminazione di asciminib è compresa tra 7 e 15 ore con una dose giornaliera totale di 80 mg.

Linearità/Non linearità

Asciminib mostra un lieve aumento sovra-proporzionale della dose nell'esposizione allo stato stazionario (AUC e C_{max}) nell'intervallo di dose compreso tra 10 e 200 mg somministrata una o due volte al giorno.

La media geometrica del tasso di accumulo è di circa 2 volte. Le condizioni di stato stazionario vengono raggiunte entro 3 giorni alla dose di 40 mg due volte al giorno.

Valutazione della relazione esposizione-risposta dei regimi da 40 mg due volte al giorno e 80 mg una volta al giorno

Nei pazienti con LMC-CP Ph+ precedentemente trattati con due o più TKIs dello studio A2302 (ASC4OPT), secondo il modello esposizione-risposta è stato previsto un tasso di MMR numericamente più alto del 3% alla settimana 48 per 40 mg due volte al giorno (42,6% [IC al 95%: 38,4, 46]) rispetto a 80 mg una volta al giorno (39,6% [IC al 95%: 35,4, 43]) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Valutazione *in vitro* del potenziale di interazione farmacologica

Asciminib viene metabolizzato attraverso diverse vie, inclusi gli enzimi CYP3A4, UGT2B7 e UGT2B17, e secreto attraverso la bile dal trasportatore BCRP. I medicinali che inibiscono o inducono le vie del CYP3A4, UGT e/o BCRP possono alterare l'esposizione ad asciminib.

Enzimi CYP450 e UGT

In vitro, asciminib inibisce reversibilmente CYP3A4/5, CYP2C9 e UGT1A1 alle concentrazioni plasmatiche raggiunte con una dose di 40 mg due volte al giorno. Asciminib può aumentare l'esposizione dei medicinali che sono substrati del CYP3A4/5 e del CYP2C9 (vedere paragrafo 4.5). Inoltre, asciminib inibisce reversibilmente CYP2C8 e CYP2C19 alle concentrazioni plasmatiche raggiunte con una dose di 200 mg due volte al giorno.

Trasportatori

Asciminib è un substrato di BCRP e P-gp.

Asciminib inibisce BCRP, P-gp, OATP1B e OCT1 con valori K_i rispettivamente di 24, 22, 2 e 3 micromolare. La rilevanza clinica dell'interazione con OCT1 non è attualmente nota alla dose di asciminib 200 mg due volte al giorno.

Popolazioni speciali

Sesso, etnia, peso corporeo

L'esposizione sistemica ad asciminib non è influenzata da sesso, etnia o peso corporeo in alcuna misura clinicamente rilevante.

Compromissione renale

È stato condotto uno studio dedicato sulla compromissione renale che ha incluso 6 soggetti con funzionalità renale normale (velocità di filtrazione glomerulare assoluta, *absolute glomerular filtration rate*, $[aGFR] \geq 90$ mL/min) e 8 soggetti con compromissione renale severa non richiedente dialisi ($aGFR$ da 15 a < 30 mL/min). Dopo la somministrazione orale di una dose singola di asciminib da 40 mg, l' AUC_{inf} e la C_{max} di asciminib erano aumentate rispettivamente del 56% e dell'8% nei soggetti con compromissione renale severa rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). I modelli di farmacocinetica di popolazione indicano un aumento dell'11,5% dell' AUC_{0-24h} mediana allo stato stazionario di asciminib nei soggetti con compromissione renale da lieve a moderata, rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale.

Compromissione epatica

È stato condotto uno studio dedicato sulla compromissione epatica che ha incluso 8 soggetti ciascuno con funzionalità epatica normale, compromissione epatica lieve (punteggio Child-Pugh A 5-6), compromissione epatica moderata (punteggio Child-Pugh B 7-9) o compromissione epatica severa (punteggio Child-Pugh C 10-15). Dopo la somministrazione orale di una dose singola di asciminib da 40 mg l' AUC_{inf} di asciminib era aumentata rispettivamente del 22%, del 3% e del 66% nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e severa, rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sicurezza farmacologica

Effetti cardiovascolari moderati (aumento della frequenza cardiaca, diminuzione della pressione sistolica, diminuzione della pressione arteriosa media e diminuzione della pressione arteriosa del polso) sono stati osservati in studi *in vivo* di sicurezza cardiaca nei cani, probabilmente a esposizioni AUC 12, 8 o 1,7 volte superiori rispetto a quelle raggiunte nei pazienti alla dose raccomandata (DR) rispettivamente di 40 mg due volte al giorno, di 80 mg una volta al giorno o di 200 mg due volte al giorno.

Tossicità a dosi ripetute

Nei cani si sono verificati effetti pancreatici (aumenti dell'amilasi e della lipasi sieriche, lesioni delle cellule acinose) con esposizioni AUC inferiori a quelle raggiunte nei pazienti alla DR di 40 mg due volte al giorno, di 80 mg una volta al giorno o 200 mg due volte al giorno. È stata osservata una tendenza al recupero.

Nei ratti, nei cani e nelle scimmie sono stati osservati aumenti degli enzimi epatici e/o della bilirubina. Nei ratti e nelle scimmie sono state osservate alterazioni epatiche istopatologiche (ipertrofia epatocitaria centrilobulare, lieve iperplasia dei dotti biliari, aumento della necrosi epatocitaria individuale e ipertrofia epatocellulare diffusa). Queste variazioni si sono verificate a esposizioni AUC equivalenti a (ratti) o da 8 a 18 volte superiori (cani e scimmie) rispetto a quelle raggiunte nei pazienti alla DR di 40 mg due volte al giorno o di 80 mg una volta al giorno. Le esposizioni AUC erano inferiori (ratti), equivalenti (cani) o circa 2 volte superiori (scimmie) rispetto a quelle raggiunte nei pazienti alla DR di 200 mg due volte al giorno. Questi cambiamenti erano completamente reversibili.

In tutte le specie gli effetti sul sistema ematopoietico (riduzione della massa dei globuli rossi, aumento del pigmento splenico o del midollo osseo e aumento dei reticolociti) erano coerenti con un'anemia emolitica lieve e rigenerativa, extravascolare. Queste variazioni si sono verificate a esposizioni AUC equivalenti a (ratti) o da 8 a 14 volte superiori (cani e scimmie) rispetto a quelle raggiunte nei pazienti alla DR di 40 mg due volte al giorno o di 80 mg una volta al giorno. Le esposizioni AUC erano inferiori (ratti), equivalenti (cani) o circa 2 volte superiori (scimmie) rispetto a quelle raggiunte nei pazienti alla DR di 200 mg due volte al giorno. Questi cambiamenti erano completamente reversibili.

Una ipertrofia/iperplasia minima della mucosa (aumento dello spessore della mucosa con frequente allungamento dei villi) era presente nel duodeno dei ratti a esposizioni AUC di 30 o 22 volte superiori rispetto a quelle raggiunte nei pazienti alla DR rispettivamente di 40 mg due volte al giorno o di 80 mg una volta al giorno. Le esposizioni AUC erano 4 volte superiori rispetto a quelle raggiunte nei pazienti alla DR di 200 mg due volte al giorno. Questo cambiamento era completamente reversibile.

Un'ipertrofia minima o lieve della ghiandola surrenale e una riduzione da lieve a moderata della vacuolizzazione nella zona fasciculata si sono verificate a esposizioni AUC equivalenti a (scimmie) o 19 volte superiori (ratti) a quelle raggiunte nei pazienti alla DR di 40 mg due volte al giorno o a esposizioni AUC equivalenti a (scimmie) o 13 volte superiori (ratti) rispetto a quelle alla DR di 80 mg una volta al giorno. Le esposizioni AUC erano inferiori (scimmie) o 2 volte superiori (ratti) rispetto a quelle raggiunte nei pazienti alla DR di 200 mg due volte al giorno. Questi cambiamenti erano completamente reversibili.

Carcinogenicità e mutagenicità

Asciminib non ha mostrato potenziale mutageno, clastogenico o aneugenico né *in vitro* né *in vivo*.

In uno studio di carcinogenicità nei ratti della durata di 2 anni, sono state osservate alterazioni proliferative non neoplastiche costituite da iperplasia delle cellule di Sertoli ovariche in ratti femmine a dosi pari o superiori a 30 mg/kg/die. Tumori benigni a cellule di Sertoli nelle ovaie sono stati osservati in ratti femmine alla dose massima di 66 mg/kg/die. Le esposizioni AUC ad asciminib nei

ratti femmine alla dose di 66 mg/kg/die erano generalmente 8 o 5 volte superiori a quelle ottenute nei pazienti rispettivamente alla DR di 40 mg due volte al giorno o di 80 mg una volta al giorno ed equivalenti a quelle ottenute nei pazienti alla DR di 200 mg due volte al giorno.

La rilevanza clinica di questi risultati è attualmente sconosciuta.

Tossicità riproduttiva

Studi sulla riproduzione animale in femmine di ratto e coniglio gravide hanno dimostrato che la somministrazione orale di asciminib durante l'organogenesi ha indotto embriotossicità, fetotossicità e teratogenicità.

Negli studi sullo sviluppo embrio-fetale, nei ratti sono stati osservati un lieve aumento delle malformazioni fetali (anasarca e malformazioni cardiache) e un aumento delle varianti viscerali e scheletriche. Nei conigli è stata osservata una maggiore incidenza di riassorbimenti indicativi di mortalità embrio-fetale e una bassa incidenza di malformazioni cardiache indicative di teratogenicità. Nei ratti, al livello senza osservazione di effetto avverso (*no observed adverse effect level*, NOAEL) fetale di 25 mg/kg/die, le esposizioni AUC erano equivalenti o inferiori a quelle raggiunte nei pazienti alla DR rispettivamente di 40 mg due volte al giorno o di 80 mg una volta al giorno e inferiori a quelle raggiunte nei pazienti alla DR di 200 mg due volte al giorno. Nei conigli, al NOAEL fetale di 15 mg/kg/die, le esposizioni AUC erano equivalenti o inferiori a quelle raggiunte nei pazienti alla DR rispettivamente di 40 mg due volte al giorno o di 80 mg una volta al giorno e inferiori a quelle raggiunte nei pazienti alla DR di 200 mg due volte al giorno.

Nello studio di fertilità condotto nei ratti, asciminib non ha alterato la funzione riproduttiva nei ratti maschi e femmine. Un lieve effetto sulla motilità degli spermatozoi maschili e sulla conta spermatica è stato osservato a dosi di 200 mg/kg/die, probabilmente a esposizioni AUC 19, 13 o 2 volte superiori rispetto a quelle raggiunte nei pazienti alla DR rispettivamente di 40 mg due volte al giorno, 80 mg una volta al giorno o 200 mg due volte al giorno.

Non è stato condotto uno studio di tossicità sullo sviluppo pre e postnatale.

Fototossicità

Nei topi, asciminib ha mostrato effetti fototossici dose dipendenti a partire da 200 mg/kg/die. Al NOAEL di 60 mg/kg/die, l'esposizione basata sulla C_{max} plasmatica era 15, 6 o 2 volte superiore rispetto all'esposizione nei pazienti alla DR rispettivamente di 40 mg due volte al giorno, 80 mg una volta al giorno o 200 mg due volte al giorno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Scemblix 20 mg, 40 mg e 100 mg compresse rivestite con film

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina (E460i)
Idrossipropilcellulosa (E463)
Carbossimetilcellulosa sodica reticolata (E468)
Alcol polivinilico (E1203)
Titanio diossido (E171)
Magnesio stearato
Talco (E553b)
Silice colloidale anidra
Lecitina (E322)
Gomma xantana (E415)
Ossido di ferro rosso (E172)

Solo Scemblix 20 mg compresse rivestite con film

Ossido di ferro giallo (E172)

Solo Scemblix 40 mg e 100 mg compresse rivestite con film

Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Scemblix è fornito in blister di PCTFE/PVC/Al (20 mg e 40 mg compresse rivestite con film) o PA/Al/PVC/Al (100 mg compresse rivestite con film) contenenti 10 compresse rivestite con film.

Sono disponibili le seguenti confezioni:

Scemblix 20 mg compresse rivestite con film

Confezioni contenenti 20 o 60 compresse rivestite con film.

Scemblix 40 mg compresse rivestite con film

Confezioni contenenti 20 o 60 compresse rivestite con film.

Confezioni multiple contenenti 180 (3 confezioni da 60) compresse rivestite con film.

Scemblix 100 mg compresse rivestite con film

Confezioni contenenti 60 o 120 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublino 4
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1670/001-007

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

25 agosto 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcellona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): Al fine di valutare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di asciminib nei pazienti con leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica (LMC-CP Ph+), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il rapporto finale dello studio CABL001J12301 (ASC4FIRST).	30 settembre 2031

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Scemblix 20 mg compresse rivestite con film
asciminib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene asciminib cloridrato equivalente a 20 mg di asciminib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

20 compresse rivestite con film

60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1670/001

20 compresse rivestite con film da 20 mg

EU/1/22/1670/002

60 compresse rivestite con film da 20 mg

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Scemblix 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Scemblix 20 mg compresse
asciminib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Scemblix 40 mg compresse rivestite con film
asciminib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene asciminib cloridrato equivalente a 40 mg di asciminib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

20 compresse rivestite con film

60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublino 4
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1670/003

20 compresse rivestite con film da 40 mg

EU/1/22/1670/004

60 compresse rivestite con film da 40 mg

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Scemblix 40 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO ESTERNO DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (BLUE BOX INCLUSA)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Scemblix 40 mg compresse rivestite con film
asciminib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene asciminib cloridrato equivalente a 40 mg di asciminib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

Confezione multipla: 180 (3 x 60) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublino 4
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1670/005

180 (3 x 60) compresse rivestite con film da 40 mg

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Scemblix 40 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO INTERMEDIO DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Scemblix 40 mg compresse rivestite con film
asciminib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene asciminib cloridrato equivalente a 40 mg di asciminib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

60 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla. Non può essere venduta separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublino 4
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1670/005

180 (3 x 60) compresse rivestite con film da 40 mg

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Scemblix 40 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Scemblix 40 mg compresse
asciminib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Scemblix 100 mg compresse rivestite con film
asciminib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene asciminib cloridrato equivalente a 100 mg di asciminib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

60 compresse rivestite con film
120 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublino 4
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1670/006

60 compresse rivestite con film da 100 mg

EU/1/22/1670/007

120 compresse rivestite con film da 100 mg

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Scemblix 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Scemblix 100 mg compresse
asciminib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Scemblix 20 mg compresse rivestite con film
Scemblix 40 mg compresse rivestite con film
Scemblix 100 mg compresse rivestite con film

asciminib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Scemblix e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Scemblix
3. Come prendere Scemblix
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Scemblix
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Scemblix e a cosa serve

Cos'è Scemblix

Scemblix contiene il principio attivo asciminib, che appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati inibitori della protein-chinasi.

A cosa serve Scemblix

Scemblix è un medicinale antitumorale usato per trattare adulti con un tipo di tumore del sangue (leucemia) chiamato leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica (LMC-CP Ph+).

Scemblix è usato anche per trattare adulti affetti da LMC-CP Ph+ che hanno sviluppato una certa differenza genetica (mutazione) denominata T315I e che non stanno traendo beneficio da o ai quali non può essere somministrato un medicinale chiamato ponatinib.

Come funziona Scemblix

Nella LMC Ph+, il corpo produce un gran numero di globuli bianchi anormali. Scemblix blocca l'azione di una proteina (BCR::ABL1) che viene prodotta da questi globuli bianchi anormali e ferma la loro divisione e crescita.

Se ha qualsiasi dubbio su come funziona questo medicinale o sul motivo per cui le è stato prescritto questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Scemblix

Non prenda Scemblix

- se è allergico ad asciminib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Scemblix se una delle seguenti condizioni si applica a lei:

- se ha o ha mai avuto un forte dolore alla parte alta dello stomaco che può essere dovuto a problemi al pancreas (pancreas infiammato, pancreatite).
- se ha mai avuto o può avere in corso un'infezione da epatite B. Questo perché Scemblix può causare la riattivazione dell'epatite B. Lei sarà attentamente controllato dal medico per i segni di questa infezione prima di iniziare il trattamento.
- se ha gravi problemi ai reni.
- se ha gravi problemi al fegato.

Informi immediatamente il medico o il farmacista se durante il trattamento con Scemblix manifesta una qualsiasi delle seguenti condizioni:

- se manifesta debolezza, sanguinamento spontaneo o lividi e infezioni frequenti con segni quali febbre, brividi, mal di gola o ulcere alla bocca. Questi possono essere segni di ridotta attività del midollo osseo, con conseguente mielosoppressione (una riduzione nel numero dei globuli bianchi, globuli rossi e piastrine).
- se gli esami del sangue mostrano che ha livelli elevati degli enzimi chiamati lipasi e amilasi (segni di danno al pancreas, noto anche come tossicità pancreatica).
- se ha un disturbo cardiaco o un disturbo del ritmo cardiaco, come un battito cardiaco irregolare o un'attività elettrica anormale del cuore chiamata prolungamento dell'intervallo QT che può essere osservato su un elettrocardiogramma (ECG).
- se gli esami del sangue mostrano che lei ha un livello basso di potassio o magnesio (ipokaliemia o ipomagnesiemia).
- se è in trattamento con medicinali che possono avere un effetto indesiderato sulla funzione del cuore (*torsioni di punta*) (vedere "Altri medicinali e Scemblix").
- se manifesta mal di testa, capogiri, dolore toracico o respiro corto (possibili segni di pressione sanguigna alta, nota anche come ipertensione).

Monitoraggio durante il trattamento con Scemblix

Il medico controllerà regolarmente le sue condizioni per verificare che il trattamento abbia l'effetto desiderato. Durante il trattamento farà regolari esami, inclusi gli esami del sangue. Questi esami controlleranno:

- la quantità delle cellule del sangue (globuli bianchi, globuli rossi e piastrine).
- i livelli degli enzimi pancreatici (amilasi e lipasi).
- i livelli degli elettroliti (potassio, magnesio).
- la frequenza cardiaca e la pressione sanguigna.

Bambini e adolescenti

Non dia questo medicinale a bambini o adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Altri medicinali e Scemblix

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. In particolare, informi il medico o il farmacista se sta usando:

- medicinali usati per trattare le infezioni batteriche, come claritromicina, telitromicina o troleandomicina.
- medicinali usati per trattare le infezioni fungine, come itraconazolo, ketoconazolo o voriconazolo.
- medicinali usati per trattare il virus dell'immunodeficienza umana (*human immunodeficiency virus*, HIV), come ritonavir, indinavir, nelfinavir o saquinavir.

- medicinali di solito usati per trattare le convulsioni (crisi), come carbamazepina, fenobarbital o fenitoina.
- medicinali usati per trattare il dolore e/o come sedativi prima o durante procedure mediche o chirurgiche, come alfentanil o fentanil.
- medicinali usati per trattare l'emicrania o la demenza, come diidroergotamina o ergotamina.
- medicinali che possono avere un effetto indesiderato sull'attività elettrica del cuore (*torsioni di punta*), come bepridil, cloroquina, claritromicina, alofantrina, aloperidolo, metadone, moxifloxacina o pimozide.
- medicinali usati per ridurre la capacità di coagulazione del sangue, come warfarin o dabigatran.
- medicinali usati per trattare gravi infiammazioni dell'intestino o gravi infiammazioni reumatiche o dolorose delle articolazioni, come sulfasalazina o colchicina.
- medicinali usati per trattare tumori, gravi infiammazioni reumatiche delle articolazioni o la psoriasi, come metotrexato.
- rosuvastatina, un medicinale usato per ridurre i livelli di colesterolo nel sangue.
- medicinali usati per trattare la pressione del sangue elevata e altre patologie cardiache, come digossina.
- Erba di San Giovanni (nota anche come *Hypericum perforatum*), un medicinale a base di erbe usato per trattare la depressione.

Se sta già assumendo Scemblix, deve informare il medico se le è stato prescritto qualsiasi nuovo medicinale.

Chieda al medico o al farmacista se non è sicuro che il suo medicinale sia uno dei medicinali sopra elencati.

Scemblix con cibo e bevande

Non prenda questo medicinale con il cibo. Assumere almeno 2 ore dopo e 1 ora prima di qualsiasi cibo. Per ulteriori informazioni, vedere “Quando prendere Scemblix” al paragrafo 3.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Scemblix può nuocere al nascituro. Se è una donna che può rimanere incinta, il medico discuterà con lei i potenziali rischi dell'assunzione di questo medicinale durante la gravidanza o l'allattamento.

Se è una donna che può rimanere incinta, il medico può sottoporla ad un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con Scemblix.

Se dovesse rimanere incinta o pensa di esserlo, dopo aver iniziato il trattamento con Scemblix, informi immediatamente il medico.

Consigli contraccettivi per le donne

Se è una donna che può rimanere incinta, deve usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Scemblix e per almeno 3 giorni dopo averne interrotto l'assunzione, per evitare una gravidanza. Chiedi al medico metodi di contraccezione efficaci.

Allattamento

Non è noto se Scemblix passi nel latte materno. Pertanto deve interrompere l'allattamento al seno durante l'assunzione di questo medicinale e per almeno 3 giorni dopo averne interrotto l'assunzione.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Se, dopo aver assunto questo medicinale, manifesta effetti indesiderati (come capogiri o disturbi della vista) con un potenziale impatto sulla capacità di guidare veicoli o di usare strumenti o macchinari in modo sicuro, deve astenersi da queste attività fino alla scomparsa dell'effetto.

Scemblix contiene lattosio e sodio

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

3. Come prendere Scemblix

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quanto Scemblix prendere

Il medico le dirà esattamente quante compresse deve assumere al giorno e come prenderle.

In base alla sua risposta al trattamento e ai possibili effetti indesiderati, il medico può chiederle di passare ad una dose più bassa o di interrompere temporaneamente o permanentemente il trattamento.

LMC-CP Ph+

La dose giornaliera totale raccomandata di Scemblix è di 80 mg. È possibile prendere la dose giornaliera:

- Una volta al giorno: prendere 2 compresse approssimativamente alla stessa ora ogni giorno, **OPPURE**
- Due volte al giorno: prendere 1 compressa, quindi prenderne un'altra dopo circa 12 ore.

LMC-CP Ph+ con la mutazione T315I in pazienti che non stanno traendo beneficio da o ai quali non può essere somministrato un medicinale chiamato ponatinib

La dose raccomandata di Scemblix è di 200 mg due volte al giorno. Prendere 1 dose, quindi prenderne un'altra dopo circa 12 ore.

Il medico può monitorarla più attentamente quando assume la dose di 200 mg due volte al giorno poiché possibili effetti collaterali possono verificarsi più frequentemente rispetto alla dose giornaliera totale di 80 mg.

L'uso delle compresse rivestite con film da 100 mg è limitato ai pazienti con LMC-CP Ph+ con la mutazione T315I.

Quando prendere Scemblix

Prendere Scemblix:

- almeno 2 ore dopo qualsiasi cibo
- poi aspetti almeno 1 ora prima di mangiare di nuovo.

Prendere questo medicinale ogni giorno alla stessa ora la aiuterà a ricordare quando prenderlo.

Come prendere Scemblix

Deglutire le compresse intere con un bicchiere d'acqua. Non rompere, frantumare o masticare le compresse per assicurare un dosaggio adeguato.

Per quanto tempo prendere Scemblix

Continui a prendere questo medicinale per tutto il tempo indicato dal medico. Questo è un trattamento a lungo termine, che può durare mesi o anni. Il medico controllerà regolarmente le sue condizioni per verificare che il trattamento abbia l'effetto desiderato.

Se ha domande su quanto a lungo prendere questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

Se prende più Scemblix di quanto deve

Se ha preso più compresse di quanto avrebbe dovuto, o se qualcun'altro ha accidentalmente preso il suo medicinale, contatti immediatamente un medico per un consiglio. Mostri la confezione. Può essere necessario un trattamento medico.

Se dimentica di prendere ScemblixSe prende Scemblix una volta al giorno:

Se mancano meno di 12 ore alla dose successiva, salti la dose dimenticata e poi prenda quella successiva come previsto.

Se mancano più di 12 ore alla dose successiva, prenda la dose dimenticata e poi prenda la successiva come previsto.

Se prende Scemblix due volte al giorno:

Se mancano meno di 6 ore alla dose successiva, salti la dose dimenticata e poi prenda quella successiva come previsto.

Se mancano più di 6 ore alla dose successiva, prenda la dose dimenticata e poi prenda la successiva come previsto.

Se interrompe il trattamento con Scemblix

Non interrompa il trattamento con questo medicinale a meno che non sia il medico a dirlo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi

Se dovesse manifestare qualsiasi effetto indesiderato grave, interrompa l'assunzione di questo medicinale e informi immediatamente il medico.

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- sanguinamento spontaneo o lividi (segni di un livello basso di piastrine, trombocitopenia)
- febbre, mal di gola, infezioni frequenti (segni di un livello basso di globuli bianchi, neutropenia)

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- febbre sopra i 38°C associata a un basso livello di globuli bianchi (neutropenia febbrile)
- bassi livelli di tutti i tipi di cellule del sangue (pancitopenia)
- battito cardiaco irregolare, cambiamento nell'attività elettrica del cuore (prolungamento dell'intervallo QT)

Altri effetti indesiderati possibili

Altri effetti indesiderati includono quelli elencati di seguito. Se questi effetti indesiderati diventano gravi, informi il medico o il farmacista.

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- infezioni del naso e della gola (infezione delle vie respiratorie superiori)
- affaticamento, stanchezza, pallore (segni di un basso livello di globuli rossi, anemia)
- mal di testa
- capogiri
- mal di testa, capogiri, dolore toracico, respiro corto (segni di pressione sanguigna alta, ipertensione)
- tosse
- vomito
- diarrea

- nausea
- dolore addominale (alla pancia)
- stipsi
- eruzione cutanea
- prurito
- dolore ai muscoli, alle ossa e alle articolazioni (dolore muscoloscheletrico)
- dolore articolare (artralgia)
- affaticamento (stanchezza)

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- febbre, tosse, difficoltà a respirare, respiro sibilante (segni di infezioni delle vie respiratorie inferiori)
- influenza
- affaticamento, aumento di peso, cambiamenti della pelle e dei capelli (segni di una tiroide ipoattiva, ipotiroidismo)
- perdita dell'appetito
- visione offuscata
- occhi secchi
- palpitazioni
- dolore toracico, tosse, singhiozzo, respiro rapido, accumulo di fluidi tra i polmoni e la cavità toracica che, se grave, può lasciare senza respiro (versamento pleurico)
- respiro corto, respirazione affannosa (segni di dispnea)
- dolore toracico (dolore toracico non cardiaco)
- forte dolore alla parte alta dello stomaco (segno di infiammazione del pancreas, pancreatite)
- eruzione cutanea pruriginosa (orticaria)
- gonfiore generalizzato (edema)
- febbre (piressia)

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- reazione allergica che può includere eruzione cutanea, orticaria, difficoltà a respirare o pressione sanguigna bassa (ipersensibilità)

Risultati anormali degli esami del sangue

Durante il trattamento, i risultati degli esami del sangue possono essere anormali, il che può fornire al medico informazioni sul funzionamento dei suoi organi. Per esempio:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- livello elevato di grassi/lipidi (dislipidemia)
- livello elevato degli enzimi lipasi ed amilasi (funzionalità del pancreas)
- livello elevato degli enzimi transaminasi, che includono alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) e gamma-glutamilttransferasi (GGT) (funzionalità del fegato)

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- livello elevato della sostanza bilirubina (funzionalità del fegato)
- livello elevato dell'enzima creatinfosfochinasi (funzionalità dei muscoli)
- livello elevato di zucchero nel sangue (iperglicemia)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Scemblix

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister dopo EXP e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non usi questo medicinale se nota qualsiasi danno alla confezione o se vi sono segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Scemblix

- Il principio attivo è asciminib.
Ogni compressa rivestita con film da 20 mg contiene asciminib cloridrato, equivalente a 20 mg di asciminib.
Ogni compressa rivestita con film da 40 mg contiene asciminib cloridrato, equivalente a 40 mg di asciminib.
Ogni compressa rivestita con film da 100 mg contiene asciminib cloridrato, equivalente a 100 mg di asciminib.
- Gli altri eccipienti sono:
20 mg, 40 mg e 100 mg compresse rivestite con film: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina (E460i), idrossipropilcellulosa (E463), carbossimetilcellulosa sodica reticolata (E468), alcol polivinilico (E1203), titanio diossido (E171), magnesio stearato, talco (E553b), silice colloidale anidra, lecitina (E322), gomma xantana (E415), ossido di ferro rosso (E172).
Solo per 20 mg compresse rivestite con film: ossido di ferro giallo (E172)
Solo per 40 mg e 100 mg compresse rivestite con film: ossido di ferro nero (E172).
Vedere "Scemblix contiene lattosio e sodio" al paragrafo 2.

Descrizione dell'aspetto di Scemblix e contenuto della confezione

Scemblix 20 mg compresse rivestite con film (compresse): compresse di colore giallo pallido, rotonde, biconvesse con bordi smussati di circa 6 mm di diametro, con impresso il logo dell'azienda su un lato e "20" sull'altro lato.

Scemblix 40 mg compresse rivestite con film (compresse): compresse di colore bianco violaceo, rotonde, biconvesse con bordi smussati di circa 8 mm di diametro, con impresso il logo dell'azienda su un lato e "40" sull'altro lato.

Scemblix 100 mg compresse rivestite con film (compresse): compresse di colore rosso chiaro, rotonde, biconvesse con bordi smussati di circa 11 mm di diametro, con impresso il logo dell'azienda su un lato e "100" sull'altro lato.

Scemblix è fornito in blister contenenti 10 compresse rivestite con film.

Sono disponibili le seguenti confezioni:

Scemblix 20 mg compresse rivestite con film: Confezioni contenenti 20 o 60 compresse rivestite con film.

Scemblix 40 mg compresse rivestite con film: Confezioni contenenti 20 o 60 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 180 (3 confezioni da 60) compresse rivestite con film.

Scemblix 100 mg compresse rivestite con film: Confezioni contenenti 60 o 120 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublino 4
Irlanda

Produttore

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcellona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.