

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Scemblix 20 mg filmsko obložene tablete
Scemblix 40 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Scemblix 20 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 21,62 mg askiminibijevega klorida, kar ustreza 20 mg askiminiba.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 43 mg laktoze monohidrata.

Scemblix 40 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 43,24 mg askiminibijevega klorida, kar ustreza 40 mg askiminiba.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 86 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Scemblix 20 mg filmsko obložene tablete

Bledo rumena okrogla bikonveksna filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi, premera približno 6 mm, z logotipom družbe na eni strani in oznako "20" na drugi.

Scemblix 40 mg filmsko obložene tablete

Vijolično bela okrogla bikonveksna filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi, premera približno 8 mm, z logotipom družbe na eni strani in oznako "40" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Scemblix je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov, ki imajo kronično mieloično levkemijo (KML) s prisotnim kromosomom Philadelphia v kronični fazi (Ph+ CML-CP) in so bili predhodno zdravljeni z dvema ali več zaviralci tirozin kinaze (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z diagnostiko in zdravljenjem bolnikov z levkemijo.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 40 mg dvakrat na dan s presledkom približno 12 ur.

Izpuščen odmerek

Če je od izpuščenega odmerka minilo manj kot 6 ur, je treba ta odmerek vzeti takoj, naslednji odmerek pa po razporedu.

Če je od izpuščenega odmerka minilo več kot približno 6 ur, je treba ta odmerek preskočiti in naslednji odmerek vzeti po razporedu.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje z askiminibom je priporočljivo nadaljevati, dokler bolniku klinično koristi oziroma dokler ne pride do nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Prilagajanje odmerjanja zaradi neželenih učinkov

Začetno odmerjanje je 40 mg dvakrat na dan, znižano odmerjanje pa je 20 mg dvakrat na dan.

Odmerjanje je mogoče znižati na osnovi varnosti uporabe in prenašanja pri posameznem bolniku, kot je navedeno v preglednici 1. Če bolnik ne prenaša odmerjanja 20 mg dvakrat na dan, mu je treba askiminib dokončno ukiniti.

Preglednica 1 Razpored spreminjanja odmerka askiminiba za obvladovanje neželenih učinkov

Neželeni učinek	Spreminjanje odmerka
Trombocitopenija in/ali nevtropenija	
AŠN $<1,0 \times 10^9/l$ in/ali število trombocitov $<50 \times 10^9/l$	Prekinite odmerjanje askiminiba, dokler ne pride do izboljšanja AŠN na $\geq 1 \times 10^9/l$ in/ali števila trombocitov na $\geq 50 \times 10^9/l$. Če pride do izboljšanja: - v prvih 2 tednih: ponovno začnite zdravljenje z začetnim odmerkom, - po več kot 2 tednih: ponovno začnite zdravljenje z nižjim odmerkom. Če se huda trombocitopenija in/ali nevtropenija ponavlja, prekinite odmerjanje askiminiba, dokler ne pride do izboljšanja AŠN na $\geq 1 \times 10^9/l$ in števila trombocitov na $\geq 50 \times 10^9/l$, nato ponovno začnite zdravljenje z nižjim odmerkom.
Asimptomatsko zvišanje vrednosti amilaze in/ali lipaze	
zvišanje na $>2,0 \times \text{ZMN}$	Prekinite odmerjanje askiminiba, dokler ne pride do izboljšanja na $<1,5 \times \text{ZMN}$. - Če pride do izboljšanja: ponovno začnite zdravljenje z nižjim odmerkom. Če pride do ponovitve pri znižanem odmerjanju, zdravilo dokončno ukinite. - Če ne pride do izboljšanja: zdravilo dokončno ukinite. Opravite diagnostične preiskave za izključitev pankreatitisa.
Nehematološki neželeni učinki	
neželeni učinki stopnje 3 ali več ¹	Prekinite odmerjanje askiminiba, dokler ne pride do izboljšanja do stopnje 1 ali manj. - Če pride do izboljšanja: ponovno začnite zdravljenje z nižjim odmerkom. - Če ne pride do izboljšanja: zdravilo dokončno ukinite.
AŠN: absolutno število nevtrofilcev; ZMN: zgornja meja normalnih vrednosti ¹ na osnovi dokumenta Skupni terminološki kriteriji za neželene dogodke ameriškega onkološkega inštituta (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) v 4.03	

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Pri bolnikih, ki so stari 65 let ali več, prilagajanje odmerka ni potrebno.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Scemblix pri pediatričnih bolnikih, starih do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Scemblix je namenjeno peroralni uporabi. Filmsko obložene tablete je treba pogoltniti cele skupaj s kozarcem vode. Tablet se ne sme lomiti, drobiti ali žvečiti.

Tablete je treba zaužiti peroralno brez hrane. Uživanju hrane se je treba izogibati najmanj 2 uri pred zaužitjem askiminiba in 1 uro po njem (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Mielosupresija

Pri bolnikih, ki so jemali askiminib, je prišlo do trombocitopenije, nevtropenije in anemije. Poročali so o hudi obliki (po kriterijih NCI CTCAE stopnje 3 ali 4) trombocitopenije in nevtropenije v času zdravljenja z askiminibom (glejte poglavje 4.8). Mielosupresija je bila večinoma reverzibilna in jo je bilo mogoče obvladati z začasno prekinitvijo zdravljenja. Bolnikom je treba določati celotno krvno sliko enkrat na dva tedna v prvih 3 mesecih zdravljenja, nato pa enkrat na mesec ali v skladu s kliničnimi indikacijami. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov mielosupresije.

Na osnovi izraženosti trombocitopenije in/ali nevtropenije je treba odmerjanje začasno prekiniti, znižati ali dokončno ukiniti, kot je navedeno v preglednici 1 (glejte poglavje 4.2).

Toksično delovanje na trebušno slinavko

Pri bolnikih, ki so jemali askiminib, je prišlo do pankreatitisa in asimptomatskih zvišanj vrednosti lipaze in amilaze v serumu, vključno s hudimi reakcijami (glejte poglavje 4.8).

V času zdravljenja z askiminibom je treba bolniku pregledovati vrednosti lipaze in amilaze v serumu enkrat na mesec ali v skladu s kliničnimi indikacijami. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov toksičnega delovanja na trebušno slinavko. Pogostejši pregledi so potrebni pri bolnikih z anamnezo pankreatitisa. Če so ob zvišanih vrednostih lipaze in amilaze v serumu prisotni tudi abdominalni simptomi, je treba zdravljenje začasno prekiniti in razmisliti o ustreznih diagnostičnih preiskavah za izključitev pankreatitisa (glejte poglavje 4.2).

Na osnovi obsega zvišanih vrednosti lipaze in amilaze v serumu je treba odmerjanje začasno prekiniti, znižati ali dokončno ukiniti, kot je navedeno v preglednici 1 (glejte poglavje 4.2).

Podaljšanje intervala QT

Pri bolnikih, ki so jemali askiminib, je prišlo do podaljšanja intervala QT (glejte poglavje 4.8).

Elektrokardiogram je priporočljivo posneti pred začetkom zdravljenja z askiminibom, med zdravljenjem pa ga je treba spremljati v skladu s kliničnimi indikacijami. Pred odmerjanjem askiminiba je treba korigirati hipokaliemijo in hipomagneziemijo, med zdravljenjem pa vrednosti spremljati v skladu s kliničnimi indikacijami.

Previdnost je potrebna pri odmerjanju askiminiba sočasno z zdravili, za katera je znano, da povečujejo tveganje za razvoj *torsades de pointes* (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Hipertenzija

Hipertenzija, vključno s hudo hipertenzijo, se je pojavila pri bolnikih, ki so jemali askiminib (glejte poglavje 4.8).

Med zdravljenjem z askiminibom je treba hipertenzijo in druge srčno-žilne dejavnike tveganja redno spremljati in obvladovati z običajnimi zdravili.

Reaktivacija hepatitisa B

Pri bolnikih, ki so kronični prenašalci tega virusa, je prišlo do reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV) po prejemu drugih zaviralcev BCR::ABL1 tirozin kinaze. Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z askiminibom testirati glede okužbe z virusom hepatitisa B. Prenašalce virusa hepatitisa B, pri katerih je potrebno zdravljenje z askiminibom, je treba med zdravljenjem in nekaj mesecev po njegovem zaključku skrbno spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe z virusom hepatitisa B.

Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, za katera je znano, da povečujejo tveganje za razvoj *torsades de pointes*

Previdnost je potrebna pri sočasnem odmerjanju askiminiba in zdravil, za katera je znano, da povečujejo tveganje za razvoj *torsades de pointes*, kar med drugim vključuje bepridil, klorokin, klaritromicin, halofantrin, haloperidol, metadon, moksifloksacin in pimozid (glejte poglavje 5.1).

Zdravila, ki lahko znižajo koncentracijo askiminiba v plazmi

Močni induktorji CYP3A4

Pri zdravih osebah, ki so prejele enkratni odmerek askiminiba 40 mg, je sočasno odmerjanje močnega induktorja CYP3A4 (rifampicina) zmanjšalo AUC_{inf} askiminiba za 15 % in zvišalo C_{max} askiminiba za 9 %. Pri zdravih osebah, ki so prejele enkratni odmerek askiminiba 200 mg, je sočasno odmerjanje močnega induktorja CYP3A4 (fenitoina) zmanjšalo AUC_{inf} askiminiba za 34 % in znižalo C_{max} askiminiba za 22 %.

Previdnost je potrebna pri sočasnem odmerjanju askiminiba in močnih induktorjev CYP3A4, kar med drugim vključuje karbamazepin, fenobarbital, fenitoin in šentjanževko (*Hypericum perforatum*), ki lahko zmanjšajo učinkovitost askiminiba.

Zdravila, pri katerih askiminib lahko vpliva na sistemsko koncentracijo

Substrati CYP3A4 z ozkim terapevtskim oknom

Pri zdravih osebah, ki so prejemale askiminib 40 mg dvakrat na dan, je sočasno odmerjanje askiminiba s substratom CYP3A4 (midazolamom) povečalo AUC_{inf} midazolama za 28 % in zvišalo C_{max} midazolama za 11 %.

Previdnost je potrebna pri sočasnem odmerjanju askiminiba in substratov CYP3A4, za katere je znano, da imajo ozko terapevtsko okno, kar med drugim vključuje substrate CYP3A4 fentanil, alfentanil, dihidroergotamin in ergotamin (glejte poglavje 5.2). Prilagajanje odmerkov askiminiba ni potrebno.

Substrati CYP2C9

Pri zdravih osebah, ki so prejemale askiminib 40 mg dvakrat na dan, je sočasno odmerjanje askiminiba s substratom CYP2C9 (varfarinom) povečalo AUC_{inf} S-varfarina za 41 % in zvišalo C_{max} S-varfarina za 8 %.

Previdnost je potrebna pri sočasnem odmerjanju askiminiba in substratov CYP2C9, za katere je znano, da imajo ozko terapevtsko okno, kar med drugim vključuje fenitoin in varfarin (glejte poglavje 5.2). Prilagajanje odmerkov askiminiba ni potrebno.

Substrati OATP1B ali BCRP

Po podatkih farmakokinetičnega modeliranja na fiziološki osnovi (PBPK - physiologically-based pharmacokinetic modelling) je potrebna previdnost pri sočasni uporabi askiminiba s substrati proteina odpornosti proti raku dojke (BCRP - breast cancer resistant protein), kar med drugim vključuje sulfasalazin, metotreksat in rosuvastatin. Kliničnih študij medsebojnega delovanja zdravil z BCRP niso izvedli.

Pri zdravih osebah, ki so prejele odmerek askiminiba 80 mg enkrat na dan, je sočasno odmerjanje substrata OATP1B, CYP3A4 in P-gp (atorvastatina) povečalo AUC_{inf} atorvastatina za 14 % in zvišalo C_{max} atorvastatina za 24 %. Pojav klinično pomembnih interakcij med zdravilom Scemblix in substrati OATP1B ni verjeten.

Substrati P-gp z ozkim terapevtskim oknom

Po podatkih modeliranja PBPK je potrebna previdnost pri sočasni uporabi askiminiba s substrati P-glikoproteina (P-gp), za katere je znano, da imajo ozko terapevtsko okno, med drugim z digoksinom, dabigatranom in kolhicinom (glejte poglavje 5.2). Prilagajanje odmerka askiminiba ni potrebno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Pri ženskah v rodni dobi je treba preveriti status nosečnosti pred začetkom zdravljenja z askiminibom.

Spolno aktivne ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo (metode z možnostjo za neželeno nosečnost manj kot 1 %) v času zdravljenja z askiminibom in še najmanj 3 dni po zaključku zdravljenja.

Nosečnost

Podatkov o uporabi askiminiba pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Askiminiba ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Bolnice je treba opozoriti, da je askiminib lahko nevaren za plod, če ga bolnica jemlje v času nosečnosti ali če zanosi v času jemanja askiminiba.

Dojenje

Ni znano, ali se askiminib/presnovki izločajo v materino mleko. O učinkih askiminiba na dojenega novorojenca/otroka oziroma o vplivu askiminiba na nastajanje mleka ni podatkov. Zaradi možnosti za pojav resnih neželenih učinkov pri dojenih novorojencih/otrocih je treba z dojenjem preiniti za čas zdravljenja in še najmanj 3 dni po zaključku zdravljenja z askiminibom.

Plodnost

Na voljo ni nobenih podatkov o vplivu askiminiba na plodnost pri ljudeh. V raziskavah vpliva na plodnost pri podganah askiminib ni vplival na sposobnost razmnoževanja pri podganjih samcih in samicah, so pa opazili neželene učinke na gibljivost in število semenčic pri podganah pri odmerjanju 200 mg/kg/dan (glejte poglavje 5.3). Pomen tega opazanja za človeka ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Askiminib nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Kljub temu velja priporočilo, da bolniki, pri katerih prihaja do omotičnosti, utrujenosti ali drugih neželenih učinkov, ki bi lahko vplivali na sposobnost varne vožnje ali upravljanje strojev (glejte poglavje 4.8), ne smejo opravljati teh dejavnosti, dokler neželeni učinki vztrajajo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti

Najpogostejši neželeni učinki katerekoli stopnje (s pogostnostjo ≥ 20 %) pri bolnikih, ki so prejeli askiminib, so bili mišično-skeletne bolečine (38,8 %), okužba zgornjih dihal (29,5 %), utrujenost (28,9 %), trombocitopenija (28,1 %), glavobol (26,4 %), artralgijska (24,4 %), zvišane vrednosti pankreatičnih encimov (23 %), diareja (22,5 %), bolečine v trebuhu (22,2 %), izpuščaj (21,6 %), hipertenzija (20,8 %) in navzea (20,8 %).

Najpogostejši neželeni učinki stopnje ≥ 3 (s pogostnostjo ≥ 5 %) pri bolnikih, ki so prejeli askiminib, so bili trombocitopenija (18,5 %), nevtropenija (15,7 %), zvišane vrednosti pankreatičnih encimov (12,9 %), hipertenzija (11,2 %) in anemija (5,3 %).

Resni neželeni učinki so se razvili pri 13,2 % bolnikov, ki so prejeli askiminib. Najpogostejši resni neželeni učinki (s pogostnostjo ≥ 1 %) so bili plevralni izliv (2,5 %), okužbe spodnjih dihal (2,2 %), trombocitopenija (1,7 %), zvišana telesna temperatura (1,4 %), pankreatitis (1,1 %), bolečine v trebuhu (1,1 %), nekardialna bolečina v prsnem košu (1,1 %) in bruhanje (1,1 %).

Tabelaričen pregled neželenih učinkov

Celoten varnostni profil askiminiba so ocenjevali pri 356 bolnikih s kronično mieloidno levkemijo s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph+ KML) v kronični fazi ali v pospešeni fazi v ključni študiji A2301 faze III (študija ASCEMBL) in v študiji X2101 faze I. V študiji ASCEMBL so bolniki prejeli askiminib v monoterapiji z odmerjanjem 40 mg dvakrat na dan. V študiji X2101 so bolniki prejeli askiminib v monoterapiji z odmerjanjem od 10 do 200 mg dvakrat na dan in od 80 do 200 mg enkrat na dan. V združeni zbirki podatkov je bilo mediano trajanje izpostavljenosti askiminibu 167 tednov (od 0,1 do 439 tednov).

Neželeni učinki iz kliničnih študij (preglednica 2) so navedeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA. V vsaki skupini po organskem sistemu so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni najprej. V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pri tem ustrezna kategorija pogostnosti posameznega neželenega učinka temelji na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$).

Preglednica 2 Neželeni učinki, ki so jih opazali v kliničnih študijah z askiminibom

Organski sistem	Kategorija pogostosti	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	okužba zgornjih dihal ¹
	pogosti	okužba spodnjih dihal ² , influenza
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	trombocitopenija ³ , nevtropenija ⁴ , anemija ⁵
	občasni	febrilna nevtropenija, pancitopenija
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	dislipidemija ⁶
	pogosti	zmanjšan apetit, hiperglikemija
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol, omotičnost
Očesne bolezni	pogosti	suho oko, zamegljen vid
Srčne bolezni	pogosti	palpitacije
Žilne bolezni	zelo pogosti	hipertenzija ⁷
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	dispneja, kašelj
	pogosti	plevralni izliv, nekardialna bolečina v prsnem košu
Bolezni prebavil	zelo pogosti	zvišane vrednosti pankreatičnih encimov ⁸ , bruhanje, diareja, navzea, bolečine v trebuhu ⁹
	pogosti	pankreatitis ¹⁰
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo pogosti	zvišane vrednosti jetrnih encimov ¹¹
	pogosti	zvišana vrednost bilirubina v krvi ¹²
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj ¹³ , srbenje
	pogosti	urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mišično-skeletna bolečina ¹⁴ , artralgijska
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	utrujenost ¹⁵ , edemi ¹⁶ , pireksija ¹⁷
Preiskave	pogosti	podaljšani interval QT na elektrokardiogramu, zvišana vrednost kreatin fosfokinaze v krvi

¹ Okužba zgornjih dihal vključuje: okužbo zgornjih dihal, nazofaringitis, faringitis in rinitis.

² Okužba spodnjih dihal vključuje: pljučnico, bronhitis in traheobronhitis.

³ Trombocitopenija vključuje: trombocitopenijo in znižano število trombocitov.

⁴ Nevtropenija vključuje: nevtropenijo in znižano število nevtrofilcev.

⁵ Anemija vključuje: anemijo, znižano vrednost hemoglobina in normocitno anemijo.

⁶ Dislipidemija vključuje: hipertrigliceridemijo, zvišano vrednost holesterola v krvi, hiperholesterolemijo, zvišane vrednosti trigliceridov v krvi, hiperlipidemijo in dislipidemijo.

⁷ Hipertenzija vključuje: hipertenzijo in zvišan krvni tlak.

⁸ Zvišane vrednosti pankreatičnih encimov vključujejo: zvišano vrednost lipaze, zvišano vrednost amilaze in hiperlipazemijo.

⁹ Bolečine v trebuhu vključujejo: bolečine v trebuhu in bolečine v zgornjem delu trebuha.

¹⁰ Pankreatitis vključuje: pankreatitis in akutni pankreatitis.

¹¹ Zvišane vrednosti jetrnih encimov vključujejo: zvišano vrednost alanin aminotransferaze, zvišano vrednost aspartat aminotransferaze, zvišano vrednost gama-glutamilttransferaze, zvišano vrednost aminotransferaz in hipertransaminazemija.

¹² Zvišana vrednost bilirubina v krvi vključuje: zvišano vrednost bilirubina v krvi, zvišano vrednost konjugiranega bilirubina in hiperbilirubinemijo.

¹³ Izpuščaj vključuje: izpuščaj, makulopapulozen izpuščaj in srbeč izpuščaj.

¹⁴ Mišično-skeletne bolečine vključujejo: bolečine v okončini, bolečine v hrbtu, mialgijo, bolečine v kosteh, mišično-skeletne bolečine, bolečine v vratu, mišično-skeletne bolečine v prsnem košu in mišično-skeletno nelagodje.

¹⁵ Utrujenost vključuje: utrujenost in astenijo.

¹⁶ Edemi vključujejo: edeme in periferne edeme.

¹⁷ Pireksija vključuje: pireksijo in zvišano telesno temperaturo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Mielosupresija

Do trombocitopenije je prišlo pri 28,1 % bolnikov, ki so prejeli askiminib, pri čemer je do reakcije stopnje 3 prišlo pri 6,7 % bolnikov in do reakcije stopnje 4 pri 11,8 % bolnikov. Pri bolnikih s trombocitopenijo stopnje ≥ 3 je bil mediani čas do prvega pojava reakcije 6,14 tedna (od 0,14 do 64,14 tednov), pri čemer je bilo mediano trajanje katerekoli reakcije 2 tedna (95-odstotni IZ: od 1,43 do 2 tedna). Med bolniki, ki so prejeli askiminib, je 2,5 % bolnikov dokončno prekinilo zdravljenje zaradi trombocitopenije, začasno pa je zdravljenje z askiminibom zaradi neželenih učinkov prekinilo 12,4 % bolnikov.

Do nevtropenije je prišlo pri 19,7 % bolnikov, ki so prejeli askiminib, pri čemer je do reakcije stopnje 3 prišlo pri 7,3 % bolnikov in do reakcije stopnje 4 pri 8,4 % bolnikov. Pri bolnikih z nevtropenijo stopnje ≥ 3 je bil mediani čas do prvega pojava reakcije 6,14 tedna (od 0,14 do 180,1 tedna), pri čemer je bilo mediano trajanje katerekoli reakcije 2 tedna (95-odstotni IZ: od 1,43 do 2,14 tedna). Med bolniki, ki so prejeli askiminib, jih je 1,7 % dokončno prekinilo zdravljenje zaradi nevtropenije, začasno pa je zdravljenje z askiminibom zaradi neželenih učinkov prekinilo 9,3 % teh bolnikov.

Do anemije je prišlo pri 13,2 % bolnikov, ki so prejeli askiminib, pri čemer je do reakcije stopnje 3 prišlo pri 5,3 % bolnikov. Pri bolnikih z anemijo stopnje ≥ 3 je bil mediani čas do prvega pojava reakcije 30,43 tedna (od 0,43 do 207 tednov), pri čemer je bilo mediano trajanje katerekoli reakcije 0,86 tedna (95-odstotni IZ: od 0,29 do 1,71 tedna). Zaradi neželenih učinkov je zdravljenje z askiminibom začasno prekinilo 0,6 % bolnikov.

Toksično delovanje na trebušno slinavko

Do pankreatitisa je prišlo pri 2,5 % bolnikov, ki so prejeli askiminib, pri čemer je do reakcije stopnje 3 prišlo pri 1,1 % bolnikov. Do vseh teh reakcij je prišlo v študiji faze I (X2101). Med bolniki, ki so prejeli askiminib, jih je 0,6 % dokončno prekinilo zdravljenje zaradi pankreatitisa, začasno pa je zdravljenje z askiminibom zaradi neželenih učinkov prekinilo 1,4 % bolnikov. Do asimptomatskih zvišanj vrednosti lipaze in amilaze v serumu je prišlo pri 23 % bolnikov, ki so prejeli askiminib, pri čemer je do reakcije stopnje 3 prišlo pri 10,4 % bolnikov in do reakcije stopnje 4 pri 2,5 % bolnikov. Med bolniki z zvišanjem vrednosti pankreatičnih encimov sta 2,2 % zaradi neželenih učinkov dokončno prekinila zdravljenje z askiminibom.

Podaljšanje intervala QT

Do podaljšanja intervala QT na elektrokardiogramu je prišlo pri 1,1 % bolnikov, ki so prejeli askiminib. V klinični študiji ASCEMBL je pri enem bolniku prišlo do podaljšanja intervala QTcF na več kot 500 milisekund (ms), pri čemer se je interval QTcF podaljšal za več kot 60 ms od izhodiščne vrednosti, pri enem bolniku pa je prišlo do podaljšanja intervala QTcF s podaljšanjem za več kot 60 ms od izhodiščne vrednosti.

Hipertenzija

Do hipertenzije je prišlo pri 20,8 % bolnikov, ki so prejeli askiminib, pri čemer je do reakcije stopnje 3 prišlo pri 11 % bolnikov in do reakcije stopnje 4 pri 0,3 % bolnikov. Pri bolnikih s hipertenzijo stopnje ≥ 3 je bil mediani čas do prvega pojava reakcije 29,21 tedna (od 0,14 do 365 tednov). Zaradi neželenih učinkov je zdravljenje z askiminibom začasno prekinilo 0,8 % bolnikov.

Laboratorijske nenormalne vrednosti

Do znižanja vrednosti fosfatov kot laboratorijske nenormalne vrednosti je prišlo pri 17,9 % (vseh stopenj) oziroma pri 7,1 % (stopnje 3/4) od 156 bolnikov, ki so prejeli askiminib 40 mg dvakrat na dan.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah so preiskovancem dajali askiminib v odmerkih do 280 mg dvakrat na dan brez znakov povečane toksičnosti.

V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba uvesti splošne podporne ukrepe in simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci protein kinaz, oznaka ATC: L01EA06

Mehanizem delovanja

Askiminib je močan zaviralec ABL/BCR::ABL1 tirozin kinaze. Askiminib zmanjšuje ABL1-kinazno aktivnost fuzijskega proteina BCR::ABL1, ker deluje specifično na ABL miristoilni žep (*ABL myristoyl pocket*).

Farmakodinamični učinki

In vitro askiminib zavira tirozin kinazno aktivnost ABL1 pri povprečnih vrednostih IC_{50} pod 3 nmol/l. V rakavih celicah, odvzetih bolniku, je askiminib specifično zaviral proliferacijo celic, ki so vsebovale gen BCR::ABL1, pri vrednostih IC_{50} med 1 in 25 nmol/l. Pri celicah, ki so preoblikovane za izražanje bodisi divjega tipa ali T315I mutirane oblike BCR::ABL1, askiminib zavira razmnoževanje celic pri povprečnih vrednostih IC_{50} $0,61 \pm 0,21$ oziroma $7,64 \pm 3,22$ nmol/l.

V mišjih modelih ksenotransplantata kronične mieloične levkemije je askiminib v odvisnosti od velikosti odmerka zaviral rast tumorjev, ki so vsebovali bodisi divji tip ali T315I mutirano obliko BCR::ABL1, pri čemer so regresijo tumorja opazili pri odmerkih več kot 7,5 mg/kg oziroma 30 mg/kg dvakrat na dan.

Elektrofiziologija srca

Zdravljenje z askiminibom je povezano s podaljšanjem intervala QT v odvisnosti od obsega izpostavljenosti zdravilu.

Korelacijo med koncentracijo askiminiba in ocenjeno povprečno spremembo trajanja intervala QT po metodi s korekcijo Fridericia od izhodiščne vrednosti ($\Delta QTcF$) so ovrednotili pri 239 bolnikih s

kronično mieloično levkemijo s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph+ KML) ali z akutno limfoblastno levkemijo s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph+ ALL), ki so prejeli askiminib v odmerkih od 10 do 280 mg dvakrat na dan in od 80 do 200 mg enkrat na dan. Ocenjena povprečna vrednost ΔQ_{TcF} je znašala 3,35 ms (zgornja meja 90-odstotnega IZ: 4,43 ms) za odmerjanje askiminiba 40 mg dvakrat na dan. Glejte poglavje 4.4.

Klinična učinkovitost in varnost

Kronična mieloična levkemija s prisotnim kromosomom Philadelphia v kronični fazi (Ph+ CML-CP)

Klinično učinkovitost in varnost askiminiba pri zdravljenju bolnikov z mieloično levkemijo s prisotnim kromosomom Philadelphia v kronični fazi (Ph+ CML-CP) po neuspešnem zdravljenju ali neprenašanju dveh ali več zaviralcev tirozin kinaze so ocenjevali v multicentrični randomizirani aktivno kontrolirani in odprti študiji ASCEMBL faze III. Rezistenca na zadnji prejeti zaviralec tirozin kinaze je bila opredeljena s katerikoli od naslednjih pogojev: neuspeh pri doseganju bodisi hematološkega ali citogenetičnega odziva po 3 mesecih; BCR::ABL1 IS (po mednarodni lestvici, international scale) >10 % po 6 mesecih ali kasneje; odstotek Ph+ metafaz >65 % po 6 mesecih ali >35 % po 12 mesecih ali kasneje; izguba popolnega hematološkega odziva (CHR - complete haematological response), delnega citogenetičnega odziva (PCyR - partial cytogenetic response), popolnega citogenetičnega odziva (CCyR - complete cytogenetic response) ali glavnega molekularnega odziva (MMR - major molecular response) ne glede na to, kdaj do izgube pride, pojav novih mutacij BCR::ABL1, ki lahko povzročijo rezistenco na študijsko zdravilo, ali klonaska evolucija glede Ph+ metafaz ne glede na to, kdaj do nje pride. Neprenašanje zadnjega prejetega zaviralca tirozin kinaze je bilo opredeljeno kot nehematološka toksičnost, ki se ne odzove na optimalno zdravljenje, ali kot hematološka toksičnost, ki se ponovi po znižanju odmerka na najnižji priporočeni odmerek.

V tej študiji so skupno 233 bolnikov stratificirali glede na status glavnega citogenetičnega odziva (MCyR - major cytogenetic response) ob izhodišču in jih v razmerju 2:1 randomizirali na prejemanje bodisi askiminiba 40 mg dvakrat na dan (N=157) ali bosutiniba 500 mg enkrat na dan (N=76). V študijo ASCEMBL niso vključili bolnikov, ki niso imeli izvida glede prisotnosti mutacije T315I in/ali V299L, pridobljenega kadarkoli pred vstopom v študijo. Bolniki so z zdravljenjem nadaljevali, dokler ni prišlo do nesprejemljive toksičnosti ali neuspeha zdravljenja.

Med bolniki s kronično mieloično levkemijo s prisotnim kromosomom Philadelphia v kronični fazi (Ph+ CML-CP) je bilo 51,5 % žensk in 48,5 % moških, mediana starost je bila 52 let (od 19 do 83 let). Od 233 bolnikov jih je bilo 18,9 % starih 65 let ali več, 2,6 % pa jih je bilo starih 75 let ali več. Bolniki so bili bele (74,7 %), azijske (14,2 %) ali črne rase (4,3 %). Od 233 bolnikov jih je imelo 80,7 % oceno stanja splošne zmogljivosti po lestvici ECOG (Eastern cooperative oncology group) 0, 18 % pa jih je imelo oceno ECOG 1. Dve liniji zaviralcev tirozin kinaze je predhodno prejemale 48,1 % bolnikov, tri linije 31,3 % bolnikov, štiri linije 14,6 % bolnikov in pet linij 6 % bolnikov.

Pri bolnikih, ki so prejeli askiminib, je bilo mediano trajanje randomiziranega zdravljenja 156 tednov (od 0,1 do 256,3 tedna), pri bolnikih, ki so prejeli bosutinib, pa 30,5 tedna (od 1 do 239,3 tedna).

Rezultati

Primarni cilj opazovanja v študiji je bila stopnja odziva MMR po 24 tednih, ključni sekundarni cilj opazovanja pa je bila stopnja odziva MMR po 96 tednih. Glavni molekularni odziv (MMR) je bil opredeljen kot razmerje BCR::ABL1 IS $\leq 0,1$ %. Druga sekundarna cilja opazovanja sta bila odziva CCyR po 24 in po 96 tednih, opredeljena pa sta bila kot stanje brez metafaz s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph+ metafaz) v kostnem mozgu pri pregledu najmanj 20 metafaz.

Pomembni izidi za oceno učinkovitosti v študiji ASCEMBL so podani v preglednici 3.

Preglednica 3 Rezultati za oceno učinkovitosti pri bolnikih, ki so prejeli dva ali več zaviralcev tirozin kinaze (študija ASCEMBL)

	askiminib 40 mg dvakrat na dan	bosutinib 500 mg enkrat na dan	razlika (95-odstotni IZ)¹	vrednost p
stopnja odziva MMR, % (95-odstotni IZ) po 24 tednih	N=157 25,48 (18,87; 33,04)	N=76 13,16 (6,49; 22,87)	12,24 (2,19; 22,30)	0,029 ²
stopnja odziva MMR, % (95-odstotni IZ) po 96 tednih	37,58 (29,99; 45,65)	15,79 (8,43; 25,96)	21,74 (10,53; 32,95)	0,001 ²
stopnja odziva CCyR, % (95-odstotni IZ) po 24 tednih	N=103³ 40,78 (31,20; 50,90)	N=62³ 24,19 (14,22; 36,74)	17,30 (3,62; 30,99)	ni bila formalno testirana
stopnja odziva CCyR, % (95-odstotni IZ) po 96 tednih	39,81 (30,29; 49,92)	16,13 (8,02; 27,67)	23,87 (10,3; 37,43)	ni bila formalno testirana

¹ po prilagajanju na status glavnega citogenetičnega odziva ob izhodišču
² Cochran-Mantel-Haenszel dvostranski test podatkov s stratifikacijo glede na izhodiščni status glavnega citogenetičnega odziva
³ analiza odziva CCyR na podatkih bolnikov, ki ob izhodišču niso imeli odziva CCyR

Statistično značilnost so po protokolu formalno testirali samo pri primarnem in ključnih sekundarnih ciljnih opazovanja.

V študiji ASCEMBL so ob izhodišču odkrili eno ali več mutacij BCR::ABL1 pri 12,7 % bolnikov, ki so prejeli askiminib, in pri 13,2 % bolnikov, ki so prejeli bosutinib. Pri bolnikih, ki so prejeli askiminib, so odziv MMR po 24 tednih opažali pri 35,3 % bolnikov s katero od mutacij BCR::ABL1 ob izhodišču in pri 24,8 % teh bolnikov brez mutacije BCR::ABL1 ob izhodišču. Pri bolnikih, ki so prejeli bosutinib, so odziv MMR po 24 tednih opažali pri 25 % bolnikov s katero od mutacij ob izhodišču in pri 11,1 % teh bolnikov brez mutacije ob izhodišču. Stopnje odziva MMR po 24 tednih pri bolnikih, pri katerih je randomizirano zdravljenje predstavljalo tretjo, četrto ali peto linijo zaviralcev tirozin kinaze, so bile pri bolnikih, ki so prejeli askiminib, 29,3 %, 25 % oziroma 16,1 %, pri bolnikih, ki so prejeli bosutinib, pa 20 %, 13,8 % oziroma 0 %.

Kaplan-Meierjeva ocena deleža bolnikov, ki so prejeli askiminib in ohranili odziv MMR najmanj 120 tednov, je bila 97 % (95-odstotni IZ: 88,6; 99,2).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Scemblis za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju kronične mieloične levkemije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Askiminib se absorbira hitro in doseže mediano vrednost najvišje koncentracije v plazmi (T_{max}) 2 do 3 ure po peroralnem odmerjanju neodvisno od velikosti odmerka. Po odmerjanju askiminiba 40 mg dvakrat na dan je v stanju dinamičnega ravnovesja geometrično povprečje (geoCV%) C_{max} 793 ng/ml (49 %), AUC_{tau} pa 5262 ng*h/ml (48 %). Po podatkih modelov PBPK je predvidena absorpcija askiminiba približno 100 %, biološka uporabnost pa približno 73 %.

Sočasno odmerjanje peroralnih zdravil, ki kot pomožno snov vsebujejo hidroksipropil- β -ciklodekstrin, lahko zmanjša biološko uporabnost askiminiba. Pri zdravih osebah je sočasno odmerjanje večkratnih

odmerkov peroralne raztopine itrakonazola, ki je vsebovala hidroksipropil- β -ciklodekstrin v skupni količini 8 g na odmerek, skupaj s 40-miligramskim odmerkom askiminiba zmanjšalo AUC_{inf} askiminiba za 40,2 %.

Vpliv hrane

Uživanje hrane zmanjša biološko uporabnost askiminiba, pri čemer ima obrok z visoko vsebnostjo maščob večji vpliv na farmakokinetiko askiminiba kot obrok z nizko vsebnostjo maščob. V primerjavi z zaužitjem zdravila na tešče se po zaužitju z obrokom z visoko vsebnostjo maščob AUC askiminiba zmanjša za 62,3 %, po zaužitju z obrokom z nizko vsebnostjo maščob pa za 30 % (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Po podatkih populacijske farmakokinetične analize je navidezni volumen porazdelitve askiminiba v stanju dinamičnega ravnovesja 111 litrov. Askiminib se pretežno porazdeli v plazmi, pri čemer je povprečje razmerja koncentracij v krvi in plazmi 0,58, in sicer po podatkih *in vitro* neodvisno od velikosti odmerka. Askiminib se v 97,3 % veže na humane plazemske proteine neodvisno od velikosti odmerka.

Biotransformacija

Askiminib se presnavlja predvsem z oksidacijo, posredovano s CYP3A4, ter glukuronidacijo, posredovano z UGT2B7 in UGT2B17. Askiminib je poglavitna oblika v obtoku v plazmi (92,7 % danega odmerka).

Izločanje

Askiminib se večinoma izloča z blatom, v majhnem obsegu se izloča skozi ledvice. Pri zdravih osebah so po peroralnem odmerjanju enkratnega odmerka 80 mg s [14 C] označenega askiminiba v blatu prestregli 80 %, v urinu pa 11 % danega odmerka. Izločanje nespremenjenega askiminiba z blatom znaša 56,7 % danega odmerka.

Askiminib se izloča z žolčem s posredovanjem proteina odpornosti proti raku dojke (BCRP).

Po podatkih populacijske farmakokinetične analize je celotni očistek (CL/F) peroralno danega askiminiba 40 mg dvakrat na dan 6,31 l/uro. Razpolovni čas izločanja askiminiba po odmerjanju 40 mg dvakrat na dan je med 7 in 15 ur.

Linearnost/nelinearnost

Pri askiminibu se izpostavljenost (AUC in C_{max}) v stanju dinamičnega ravnovesja povečuje nekoliko bolj kot sorazmerno z velikostjo odmerka v okviru odmerjanja 10 do 200 mg enkrat ali dvakrat na dan.

Geometrično povprečje razmerja kopičenja je približno 2-kratno. Stanje dinamičnega ravnovesja se vzpostavi v prvih 3 dneh odmerjanja 40 mg dvakrat na dan.

In vitro vrednotenje potenciala za medsebojno delovanje zdravil

Presnova askiminiba poteka po več poteh, med drugim z encimi CYP3A4, UGT2B7 in UGT2B17, izločanje z žolčem pa s pomočjo prenašalca BCRP. Zdravila, ki zavirajo ali inducirajo presnovne poti s CYP3A4, UGT ali BCRP, lahko vplivajo na izpostavljenost askiminibu.

Encimi CYP450 in UGT

Askiminib *in vitro* reverzibilno zavira CYP3A4/5, CYP2C9 in UGT1A1 pri plazemskih koncentracijah, do katerih pride pri odmerjanju 40 mg dvakrat na dan. Askiminib lahko poveča izpostavljenost učinkovinam, ki so substrati encimov CYP3A4/5 in CYP2C9 (glejte poglavje 4.5).

Prenašalci

Askiminib je substrat BCRP in P-gp.

Askiminib zavira BCRP z vrednostjo konstante inhibicije K_i 24 $\mu\text{mol/l}$, P-gp z vrednostjo K_i 22 $\mu\text{mol/l}$ in OATP1B z vrednostjo K_i 2 $\mu\text{mol/l}$. Po podatkih modelov PBPK lahko askiminib poveča izpostavljenost učinkovinam, ki so substrati P-gp in BCRP.

Posebne skupine bolnikov

Spol, rasa in telesna masa

Spol, rasa in telesna masa ne vplivajo na sistemsko izpostavljenost askiminibu v klinično pomembnem obsegu.

Okvara ledvic

Opravili so posebno študijo okvare ledvic, v katero je bilo vključenih 6 preiskovancev z normalno ledvično funkcijo (z absolutno hitrostjo glomerulne filtracije, absolute glomerular filtration rate [aGFR] ≥ 90 ml/min) in 8 preiskovancev s hudo okvaro ledvic, ki niso potrebovali dialize (aGFR 15 do < 30 ml/min). Po peroralnem odmerjanju enkratnega odmerka 40 mg askiminiba je bila pri preiskovancih s hudo okvaro ledvic AUC_{inf} askiminiba 56 % večja, C_{max} pa 8 % višja kot pri preiskovancih z normalno ledvično funkcijo (glejte poglavje 4.2). Modeli populacijske farmakokinetike kažejo, da je pri preiskovancih z blago do zmerno okvaro ledvic mediana vrednost AUC_{0-24h} askiminiba v stanju dinamičnega ravnovesja za 11,5 % večja kot pri preiskovancih z normalno ledvično funkcijo.

Okvara jeter

Opravili so posebno študijo okvare jeter, v katero je bilo vključenih 8 preiskovancev, ki so imeli bodisi normalno jetrno funkcijo, blago okvaro jeter (Child-Pugh stopnje A z oceno 5-6), zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnje B z oceno 7-9) ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C z oceno 10-15). Po peroralnem odmerjanju enkratnega odmerka 40 mg askiminiba je bila pri preiskovancih z blago, zmerno oziroma hudo okvaro jeter AUC_{inf} askiminiba za 22 %, 3 % oziroma 66 % večja kot pri preiskovancih z normalno jetrno funkcijo (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Farmakološka varnost

V *in vivo* študijah varnosti uporabe za srce, ki so jo izvajali na psih, so opazali zmerno izražene učinke na srce in žilje (povečan srčni utrip, znižan sistolični krvni tlak, znižan srednji arterijski tlak in znižan pulzni arterijski tlak), pri verjetno 12-krat večji izpostavljenosti (AUC) od tiste, ki so jo dosegli pri bolnikih s priporočenim odmerjanjem 40 mg dvakrat na dan.

Toksičnost pri ponavljajočih se odmerkih

Neželene učinke na trebušno slinavko (zvišane vrednosti amilaze in lipaze v serumu, okvare acinarnih celic) so opazili pri psih pri izpostavljenosti (AUC), manjši od tiste, ki so jo dosegli pri bolnikih s priporočenim odmerjanjem 40 mg dvakrat na dan. Opazali so trend izboljševanja stanja.

Pri podganah, psih in opicah so opazili zvišane vrednosti jetrnih encimov in/ali bilirubina. Pri podganah in opicah so opazili histopatološke spremembe v jetrih (centrolobularno hepatocelularno hipertrofijo, blago hiperplazijo žolčnih vodov, povečan obseg nekroze posameznih hepatocitov in difuzno hepatocelularno hipertrofijo). Do sprememb je prišlo pri izpostavljenosti (AUC), ki je bila pri podganah enaka, pri psih oziroma opicah pa 12- do 18-krat večja kot pri bolnikih, ki so prejeli priporočene odmerke 40 mg dvakrat na dan. Navedene spremembe so bile v celoti reverzibilne.

Učinki na hematopoetski sistem (zmanjšana celotna količina eritrocitov, povečana količina pigmenta v vranici ali kostnem mozgu in zvišano število retikulocitov) so bili skladni z blago in regenerativno ekstravaskularno hemolitično anemijo pri vseh živalskih vrstah. Do sprememb je prišlo pri

izpostavljenosti (AUC), ki je bila pri podganah enaka, pri psih oziroma opicah pa 12- do 14-krat večja kot pri bolnikih, ki so prejeli priporočene odmerke 40 mg dvakrat na dan. Navedene spremembe so bile v celoti reverzibilne.

V dvanajstniku podgan je bila prisotna minimalna mukozna hipertrofija/hiperplazija (zadebelitev sluznice, pogosto s podaljšanjem resic) pri izpostavljenosti (AUC), ki je bila 30-krat večja kot pri bolnikih, ki so prejeli priporočene odmerke 40 mg dvakrat na dan. Navedena sprememba je bila v celoti reverzibilna.

Do minimalne ali blage hipertrofije nadledvične žleze in blago do zmerno zmanjšane vakuolizacije v snopičasti plasti (fascikularni coni) je prišlo pri izpostavljenosti (AUC), ki je bila pri opicah enaka, pri podganah pa 19-krat večja kot pri bolnikih, ki so prejeli priporočene odmerke 40 mg dvakrat na dan. Navedene spremembe so bile v celoti reverzibilne.

Kancerogenost in mutagenost

Askiminib ni kazal potenciala za mutageno, klastogeno ali aneogeno delovanje niti *in vitro* niti *in vivo*.

V dvoletni študiji kancerogenosti pri podganah so opazili neneoplastične proliferativne spremembe v smislu hiperplazije ovarijskih Sertolijevih celic pri samicah pri odmerjanju 30 mg/kg/dan ali več. Pri odmerjanju najvišjega odmerka 66 mg/kg/dan so pri podganih samicah opazili benigne tumorje Sertolijevih celic v jajčnikih. Pri podganih samicah je pri odmerjanju 66 mg/kg/dan izpostavljenost askiminibu na osnovi AUC na splošno 8-krat večja kot pri bolnikih pri odmerjanju 40 mg dvakrat na dan.

Klinični pomen teh izsledkov zaenkrat ni znan.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih so pri brejih podganah in kuncih dokazali, da peroralno odmerjanje askiminiba v času organogeneze deluje embriotoksično, fetotoksično in teratogeno.

V študijah embriofetalnega razvoja so pri podganah opazili nekoliko povečano pojavljanje razvojnih nepravilnosti pri plodu (anasarko in srčne malformacije) ter povečano pojavljanje visceralnih in skeletnih razlik. Pri kuncih so opazili povečano incidenco resorpcij, kar pomeni večjo embriofetalno umrljivost, in nizko incidenco srčnih malformacij, kar lahko kaže na teratogenost. Pri podganah je bila pri ravni brez opaznih škodljivih učinkov (NOAEL - no observed adverse effect level) 25 mg/kg/dan pri plodu izpostavljenost (AUC) enaka kot pri bolnikih, ki so prejeli priporočene odmerke 40 mg dvakrat na dan. Pri kuncih je bila pri ravni NOAEL 15 mg/kg/dan pri plodu izpostavljenost (AUC) enaka kot pri bolnikih, ki so prejeli priporočene odmerke 40 mg dvakrat na dan.

V študiji plodnosti pri podganah askiminib ni vplival na sposobnost razmnoževanja pri podganih samcih in samicah. Blag vpliv na gibljivost in število semenčic so opazili pri odmerjanju 200 mg/kg/dan, kar verjetno pomeni izpostavljenost (AUC), ki je 19-krat večja kot pri bolnikih, ki so prejeli priporočene odmerke 40 mg dvakrat na dan.

Študije toksičnega vpliva na prenatalni in postnatalni razvoj niso opravili.

Fototoksičnost

Pri miših je askiminib v odvisnosti od velikosti odmerka deloval fototoksično z začetkom pri odmerjanju 200 mg/kg/dan. Pri ravni NOAEL 60 mg/kg/dan je bila izpostavljenost na osnovi C_{max} v plazmi 15-krat večja od izpostavljenosti pri bolnikih, ki so prejeli priporočene odmerke 40 mg dvakrat na dan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Scemblix 20 mg in 40 mg filmsko obložene tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460i)
hidroksipropilceluloza (E463)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
polivinil alkohol (E1203)
titanov dioksid (E171)
magnezijev stearat
smukec (E553b)
koloidni silicijev dioksid
lecitin (E322)
ksantanski gumi (E415)
rdeči železov oksid (E172)

Samo Scemblix 20 mg filmsko obložene tablete

rumeni železov oksid (E172)

Samo Scemblix 40 mg filmsko obložene tablete

črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Scemblix je na voljo v PCTFE/PVC/Alu pretisnih omotih, ki vsebujejo 10 filmsko obloženih tablet.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranj:

Pakiranja vsebujejo 20 ali 60 filmsko obloženih tablet.

Zdravilo Scemblix 40 mg filmsko obložene tablete je na voljo tudi v skupnem pakiranju, ki vsebuje 180 (3 pakiranja po 60) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1670/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

25. avgust 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25. april 2025

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.