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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Scemblix® 20 mg Filmtabletten
Scemblix® 40 mg Filmtabletten
Scemblix® 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Scemblix 20 mg Filmtabletten

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 43 mg Lactose-Monohydrat.

Scemblix 40 mg Filmtabletten

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 86 mg Lactose-Monohydrat.

Scemblix 100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 108,10 mg Asciminibhydrochlorid, entsprechend 100 mg Asciminib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 216 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Scemblix 20 mg Filmtabletten

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

Scemblix 40 mg Filmtabletten

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

Scemblix 100 mg Filmtabletten

Hellrote, runde, bikonvexe Filmtabletten mit abgeschrägten Kanten und einem Durchmesser von ca. 11 mm, mit der Prägung des Firmenlogos auf der einen und „100“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Scemblix wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP) (siehe Abschnitt 5.1).

Scemblix wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Ph+ CML-CP mit T315I-Mutation, die gegenüber Ponatinib resistent oder intolerant sind oder nicht für Ponatinib geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Ph+ CML-CP
Die empfohlene Tagesgesamtdosis von Asciminib beträgt 80 mg. Asciminib kann oral entweder mit 80 mg einmal täglich etwa zur gleichen Tageszeit oder mit 40 mg zweimal täglich im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die von zweimal täglich 40 mg auf einmal täglich 80 mg umgestellt werden, sollten etwa 12 Stunden nach der letzten zweimal täglichen Dosis mit der einmal täglichen Einnahme von Asciminib beginnen und dann mit 80 mg einmal täglich fortfahren.

Patienten, die von einmal täglich 80 mg auf zweimal täglich 40 mg umgestellt werden, sollten etwa 24 Stunden nach der letzten einmal täglichen Dosis mit der zweimal täglichen Einnahme von Asciminib beginnen und dann mit 40 mg zweimal täglich im Abstand von etwa 12 Stunden fortfahren.

Die Entscheidung über das geeignete Dosierungsschema liegt im Ermessen des verschreibenden Arztes und sollte im Interesse des Patienten getroffen werden.

Ph+ CML-CP mit T315I-Mutation bei Patienten, die gegenüber Ponatinib resistent oder intolerant sind oder nicht für Ponatinib geeignet sind
Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg zweimal täglich im Abstand von etwa 12 Stunden.

Die Verwendung der 100 mg-Filmtabletten ist auf Patienten mit Ph+ CML-CP mit T315I-Mutation beschränkt.

Versäumte Dosis
Einmal tägliche Dosierung:
Wenn eine Dosis um weniger als 12 Stunden versäumt wurde, sollte diese Dosis nachgeholt werden und die nächste Dosis zum nächsten geplanten Zeitpunkt eingenommen werden.

Wenn eine Dosis um mehr als etwa 12 Stunden versäumt wurde, sollte diese Dosis ausgelassen werden und die nächste Dosis zum nächsten geplanten Zeitpunkt eingenommen werden.

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

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

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

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen
Ph+ CML-CP
Die Anfangsdosis beträgt 80 mg einmal täglich oder 40 mg zweimal täglich, während die reduzierte Dosis 40 mg einmal täglich bzw. 20 mg zweimal täglich beträgt. Die Dosis kann je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit wie in Tabelle 1 dargestellt angepasst werden. Asciminib sollte bei Patienten, die eine Dosis von 40 mg einmal täglich oder 20 mg zweimal täglich nicht vertragen, dauerhaft abgesetzt werden.

Ph+ CML-CP mit T315I-Mutation bei Patienten, die gegenüber Ponatinib resistent oder intolerant sind oder nicht für Ponatinib geeignet sind
Die Anfangsdosis beträgt 200 mg zweimal täglich, während die reduzierte Dosis 160 mg zweimal täglich beträgt. Die Dosis kann je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit, wie in Tabelle 1 dargestellt, angepasst werden. Asciminib sollte bei Patienten, die eine Dosis von 160 mg zweimal täglich nicht vertragen, dauerhaft abgesetzt werden.

Tabelle 1 Asciminib-Dosisanpassungen zur Behandlung von Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Dosisanpassung
Thrombozytopenie und/oder Neutropenie	
ANZ < 1,0 x 10^9/l und/oder THRO < 50 x 10^9/l	Asciminib aussetzen, bis sich ANZ auf ≥ 1 x 10^9/l und/oder THRO auf ≥ 50 x 10^9/l erholt haben. Bei Erholung • innerhalb von 2 Wochen: Behandlung mit der Anfangsdosierung wiederaufnehmen. • nach mehr als 2 Wochen: Behandlung mit der reduzierten Dosis wiederaufnehmen. Bei wiederkehrender schwerer Thrombozytopenie und/oder Neutropenie Asciminib bis zur Erholung der ANZ auf ≥ 1 x 10^9/l und der THRO auf ≥ 50 x 10^9/l aussetzen, dann mit der reduzierten Dosis wiederaufnehmen.

Nebenwirkung	Dosisanpassung
Asymptomatische Amylase- und/oder Lipase-Erhöhung	
Anstieg auf > 2,0 x ULN	Asciminib bis zur Erholung auf < 1,5 x ULN aussetzen. • Bei ausreichender Erholung: Behandlung mit der reduzierten Dosis wiederaufnehmen. Wenn die Nebenwirkungen bei reduzierter Dosis wieder auftreten, dauerhaft absetzen. • Keine ausreichende Erholung: Behandlung dauerhaft absetzen. Diagnostische Tests durchführen, um eine Pankreatitis auszuschließen.
Nicht-hämatologische Nebenwirkungen	
Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher[1]	Asciminib bis zur Erholung auf Grad 1 oder niedriger aussetzen. • Bei ausreichender Erholung: Behandlung in der reduzierten Dosierung wiederaufnehmen. • Keine ausreichende Erholung: Behandlung dauerhaft absetzen.

ANZ: absolute Neutrophilenzahl; THRO: Thrombozyten; ULN: *upper limit of normal* (Oberer Normwert)
[1]Gemäß NCI-CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) v 4.03.

Besondere Patientengruppen
Ältere Patienten
Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist bei allen empfohlenen Dosierungen und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist bei einer Tagesdosis von 80 mg keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Es liegen keine klinischen Daten für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung bei einer Dosierung von 200 mg Asciminib zweimal täglich vor. Daher können keine Empfehlungen zur Dosisanpassung gegeben werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die zweimal täglich 200 mg erhalten, ist besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist bei allen empfohlenen Dosierungen und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist bei einer Tagesdosis von 80 mg keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Es liegen keine klinischen Daten für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung bei einer Dosierung von 200 mg Asciminib zweimal täglich vor. Daher können keine Empfehlungen zur Dosisanpassung gegeben werden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, die zweimal täglich 200 mg erhalten, ist besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

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

Art der Anwendung

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ph+ CML-CP mit T315I-Mutation bei Patienten, die gegenüber Ponatinib resistent oder intolerant sind oder nicht für Ponatinib geeignet sind

Bei Patienten mit Ph+ CML-CP mit T315I-Mutation, die mit einer Dosis von 200 mg zweimal täglich behandelt werden, sollte eine engmaschige Überwachung in Betracht gezogen werden, da aufgrund der geringen Datenmenge von 48 Patienten, von denen 34 Patienten eine Behandlungsintensität von > 90 % aufwiesen, Unsicherheiten hinsichtlich eines Anstiegs der Sicherheitsrisiken im Vergleich zur Tagesgesamtdosis von 80 mg bestehen.

Myelosuppression

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

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

Pankreastoxizität

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

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

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

QT-Verlängerung

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

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

Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Asciminib in einer Tagesgesamtdosis von 80 mg gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die bekanntermaßen mit einem erhöhten Risiko für Torsade-de-pointes-Tachykardie einhergehen.

Die gleichzeitige Anwendung von Asciminib in einer Dosierung von 200 mg zweimal täglich mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen mit einem erhöhten Risiko für Torsade-de-pointes-Tachykardie einhergehen, sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Hypertonie

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

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

Hepatitis-B-Reaktivierung

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

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung
Da keine klinischen Daten vorliegen, ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die zweimal täglich 200 mg Asciminib erhalten, besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Leberfunktionsstörung
Da keine klinischen Daten vorliegen, ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, die zweimal täglich 200 mg Asciminib erhalten, besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Möglichkeit einer geringeren Wirksamkeit bei einer Dosierung von 80 mg einmal täglich im Vergleich zu einer Dosierung von 40 mg zweimal täglich

Die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit der verschiedenen Dosierungen wurde in klinischen Studien nicht formal nachgewiesen. Klinische und pharmakokinetische Daten sowie Daten aus der Expositions-Wirkungs-Modellierung für Patienten mit Ph+ CML-CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKIs behandelt wurden, deuten darauf hin, dass die Dosierung von 40 mg zweimal täglich wirksamer sein könnte als die Dosierung von 80 mg einmal täglich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Lactose

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

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Asciminib in einer Tagesgesamtdosis von 80 mg gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die bekanntermaßen mit einem erhöhten Risiko für Torsade-de-pointes-Tachykardie einhergehen, unter anderem Bepridil, Chloroquin, Clarithromycin, Halofantrin, Haloperidol, Methadon, Moxifloxacin und Pimozid.

Die gleichzeitige Anwendung von Asciminib in einer Dosierung von 200 mg zweimal täglich mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen mit einem erhöhten Risiko für Torsade-de-pointes-Tachykardie einhergehen, sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 5.1).

Arzneimittel, die die Plasmakonzentration von Asciminib erhöhen können

Starke CYP3A4-Inhibitoren
Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Asciminib in einer Dosierung von 200 mg zweimal täglich mit starken CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird, unter anderem Clarithromycin, Telithromycin, Troleandomycin, Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir oder Saquinavir. Eine Dosisanpassung von Asciminib ist nicht erforderlich.

Arzneimittel, die die Plasmakonzentration von Asciminib verringern können

Starke CYP3A4-Induktoren
Die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A4-Induktors (Rifampicin) bewirkte eine Reduktion der AUC_{inf} von Asciminib um 15 % und eine Erhöhung der C_{max} um 9 % bei gesunden Probanden nach Einnahme einer Einzeldosis von 40 mg Asciminib. Die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A4-Induktors (Phenytoin) bewirkte eine Reduktion der AUC_{inf} und C_{max} um 34 % bzw. 22 % bei gesunden Probanden nach Einnahme einer Einzeldosis von 200 mg Asciminib.

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

Arzneimittel, deren Plasmakonzentration durch Asciminib beeinflusst werden kann

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

Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Asciminib in allen empfohlenen Dosierungen gleichzeitig mit CYP3A4-Substraten mit bekanntermaßen enger therapeutischer Breite angewendet wird, unter anderem die CYP3A4-Substrate Fentanyl, Alfentanil, Dihydroergotamin oder Ergotamin (siehe Abschnitt 5.2). Eine Anpassung der Asciminib-Dosis ist nicht erforderlich.

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

Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Asciminib in einer Tagesgesamtdosis von 80 mg gleichzeitig mit CYP2C9-Substraten mit bekanntermaßen enger therapeutischer Breite angewendet wird, unter anderem Phenytoin oder Warfarin (siehe Abschnitt 5.2). Eine Anpassung der Asciminib-Dosis ist nicht erforderlich.

Die gleichzeitige Anwendung von Asciminib in einer Dosierung von 200 mg zweimal täglich mit CYP2C9-sensitiven Substraten und CYP2C9-Substraten mit bekanntermaßen enger therapeutischer Breite sollte vermieden werden und es sollten alternative Arzneimittel in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2). Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis des CYP2C9-Substrats reduziert werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung mit Warfarin nicht vermieden werden kann, sollte die Häufigkeit der Überwachung des INR-Werts (*International Normalised Ratio*) erhöht werden, da die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin verstärkt werden kann.

BCRP- oder OATP1B-Substrate
Die gleichzeitige Anwendung von Asciminib mit einem BCRP- und OATP1B-Substrat (Rosuvastatin) führte bei gesunden Probanden, die einmal täglich 80 mg erhielten, zu einem 2,18-fachen Anstieg der AUC_{inf} und einem 2,82-fachen Anstieg der C_{max} von Rosuvastatin.

Die gleichzeitige Anwendung von Asciminib in einer Dosierung von 80 mg einmal täglich mit einem OATP1B-, CYP3A4- und P-gp-Substrat (Atorvastatin) führte bei gesunden Probanden zu einem 1,14-fachen Anstieg der AUC_{inf} und einem 1,24-fachen Anstieg der C_{max}. Das Auftreten klinisch relevanter Wechselwirkungen zwischen Asciminib und OATP1B-Substraten ist unwahrscheinlich.

Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Asciminib in allen empfohlenen Dosierungen gleichzeitig mit BCRP-Substraten angewendet wird, unter anderem Sulfasalazin, Methotrexat und Rosuvastatin. Empfehlungen zur Dosisreduktion sind den Fachinformationen (FI) der jeweiligen Arzneimittel zu entnehmen.

P-gp-Substrate mit enger therapeutischer Breite
Die gleichzeitige Anwendung von Asciminib mit einem P-gp-Substrat (Digoxin) führte bei gesunden Probanden, die einmal täglich 80 mg erhielten, zu einem 1,30-fachen Anstieg der C_{max} und einem 1,18-fachen Anstieg der AUC_{inf} von Digoxin.

Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Asciminib in einer Dosierung von 200 mg zweimal täglich mit P-gp-Substraten mit bekanntermaßen enger therapeutischer Breite angewendet wird, unter anderem Digoxin, Dabigatran und Colchicin. Eine Anpassung der

Asciminib-Dosis ist nicht erforderlich. Empfehlungen zur Dosisreduktion sind den Fachinformationen (FI) der jeweiligen Arzneimittel zu entnehmen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

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

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Ph+ CML (Studien ASCEMBL, X2101, ASC4FIRST)
Die häufigsten Nebenwirkungen (Inzidenz ≥ 20 %, alle Schweregrade zusammengenommen) bei mit Asciminib behandelten Patienten waren muskuloskelettale Schmerzen (34,4 %), Thrombozytopenie (28,1 %), Fatigue (25,4 %), Infektionen der oberen Atemwege (24,8 %), Kopfschmerzen (22,8 %), Neutropenie (21,8 %), Arthralgie (20,7 %) und Diarrhö (20,7 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen vom Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 %) bei mit Asciminib behandelten Patienten waren Thrombozytopenie (16,5 %), Neutropenie (13,8 %), erhöhte Pankreasenzyme (9,4 %) und Hypertonie (9,2 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 9,9 % der mit Asciminib behandelten Patienten auf. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen (Inzidenz ≥ 1 %) waren Pleuraerguss (1,6 %), Infektionen der unteren Atemwege (1,6 %), Thrombozytopenie (1,3 %), Pankreatitis (1,1 %) und Pyrexie (1,1 %).

Ph+ CML-CP mit T315I-Mutation bei Patienten, die gegenüber Ponatinib resistent oder intolerant sind oder nicht für Ponatinib geeignet sind (Studie X2101)
Der Datensatz zur Sicherheit für die Dosis von 200 mg zweimal täglich beschränkt sich auf 48 Patienten, von denen 34 Patienten eine Behandlungsintensität von > 90 % aufwiesen.

Die häufigsten Nebenwirkungen (Inzidenz ≥ 20 %, alle Schweregrade zusammengenommen) bei mit Asciminib behandelten Patienten waren muskuloskelettale Schmerzen (41,7 %), Fatigue (35,4 %), erhöhte Pankreasenzyme (31,3 %), Diarrhö (27,1 %), Übelkeit (27,1 %), erhöhte Leberenzyme (25,0 %), Arthralgie (25,0 %), Husten (22,9 %), Thrombozytopenie (20,8 %), Erbrechen (20,8 %) und Kopfschmerzen (20,8 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen vom Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 %) bei mit Asciminib behandelten Patienten waren erhöhte Pankreasenzyme (22,9 %), Thrombozytopenie (16,7 %), Neutropenie (12,5 %), erhöhte Leberenzyme (10,4 %), Hypertonie (8,3 %), Anämie (6,3 %), Erbrechen (6,3 %) und Abdominalschmerz (6,3 %).

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Asciminib wurde bei 556 Patienten untersucht. Dabei wurden Patienten mit Ph+ CML in der chronischen Phase (CP) und in der akzelerierten Phase (AP) in der pivotalen Phase-III-Studie A2301 (ASCEMBL) und in der Phase-I-Studie X2101 sowie Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ CML-CP in der pivotalen Phase-III-Studie J12301 (ASC4FIRST) untersucht. In der Studie ASCEMBL (N = 156) erhielten die Patienten Asciminib als Monotherapie in einer Dosierung von 40 mg zweimal täglich. In der Studie X2101 (N = 200) erhielten die Patienten Asciminib als Monotherapie in Dosen von 10 bis 200 mg zweimal täglich sowie 80 bis 200 mg einmal täglich. Von diesen Patienten erhielten 48 Patienten mit T315I-Mutation zweimal täglich 200 mg Asciminib. In der Studie ASC4FIRST (N = 200) erhielten die Patienten Asciminib als Monotherapie in einer Dosierung von 80 mg einmal täglich. Im gepoolten Datenbestand betrug die mediane Dauer der Asciminib-Exposition 123,29 Wochen (Spannweite: 0,1 bis 439 Wochen).

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

Tabelle 2 In klinischen Studien mit Asciminib beobachtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeits-kategorie	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektion der oberen Atemwege[1]
	Häufig	Infektion der unteren Atemwege[2], Grippe
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Thrombozytopenie[3], Neutropenie[4], Anämie[5]
	Gelegentlich	Febrile Neutropenie, Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
Endokrine Erkrankungen	Häufig	Hypothyreose[6]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Dyslipidämie[7]
	Häufig	Verminderter Appetit, Hyperglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen, Schwindel
Augenerkrankungen	Häufig	Trockenes Auge, verschwommenes Sehen
Herzerkrankungen	Häufig	Palpitationen
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie[8]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Husten
	Häufig	Pleuraerguss, Dyspnoe, Brustschmerz nicht kardialen Ursprungs
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erhöhte Pankreasenzyme[9], Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, Abdominalschmerz[10], Obstipation
	Häufig	Pankreatitis[11]
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	Erhöhte Leberenzyme[12]
	Häufig	Erhöhtes Bilirubin im Blut[13]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Ausschlag[14], Pruritus
	Häufig	Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Muskuloskelettale Schmerzen[15], Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue[16]
	Häufig	Ödem[17], Pyrexie[18]
Untersuchungen	Häufig	Erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut
	Gelegentlich	QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm

[1] Infektion der oberen Atemwege umfasst: Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Pharyngitis und Rhinitis.
[2] Infektion der unteren Atemwege umfasst: Pneumonie, Bronchitis und Tracheobronchitis.
[3] Thrombozytopenie umfasst: Thrombozytopenie und verminderte Thrombozytenzahl.
[4] Neutropenie umfasst: Neutropenie und verminderte Neutrophilenzahl.
[5] Anämie umfasst: Anämie, vermindertes Hämoglobin und normozytäre Anämie.
[6] Hypothyreose umfasst: Hypothyreose, Autoimmunthyreoiditis, erhöhtes schilddrüsenstimulierendes Hormon im Blut, Autoimmunhypothyreose und primäre Hypothyreose.
[7] Dyslipidämie umfasst: Hypertriglyzeridämie, erhöhtes Cholesterin im Blut, Hypercholesterinämie, erhöhte Triglyzeride im Blut, Hyperlipidämie und Dyslipidämie.
[8] Hypertonie umfasst: Hypertonie und erhöhter Blutdruck.
[9] Erhöhte Pankreasenzyme umfasst: erhöhte Lipase, erhöhte Amylase und Hyperlipasämie.
[10] Abdominalschmerz umfasst: Abdominalschmerz und Schmerzen im Oberbauch.
[11] Pankreatitis umfasst: Pankreatitis und akute Pankreatitis.
[12] Erhöhte Leberenzyme umfasst: erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, erhöhte Transaminasen und Hypertransaminasämie.

[13] Erhöhtes Bilirubin im Blut umfasst: erhöhtes Bilirubin im Blut, erhöhtes konjugiertes Bilirubin und Hyperbilirubinämie.
[14] Ausschlag umfasst: Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag und juckender Ausschlag.
[15] Muskuloskelettale Schmerzen umfasst: Schmerzen in einer Extremität, Rückenschmerzen, Myalgie, Knochenschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen, Nackenschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen im Brustraum und muskuloskelettale Beschwerden.
[16] Fatigue umfasst: Fatigue und Asthenie.
[17] Ödem umfasst: Ödem und peripheres Ödem.
[18] Pyrexie umfasst: Pyrexie und erhöhte Körpertemperatur.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Myelosuppression
Thrombozytopenie trat bei 28,1 % der mit Asciminib behandelten Patienten auf, wobei Thrombozytopenien vom Grad 3 und 4 bei 7 % bzw. 9,5 % der Patienten gemeldet wurden. Bei den Patienten mit Thrombozytopenie vom Grad ≥ 3 betrug die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten der Thrombozytopenie 6 Wochen (Spannweite: 0,14 bis 64,14 Wochen) mit einer medianen Dauer von 1,57 Wochen (95%-KI; Spannweite: 1,14 bis 2 Wochen) für jede auftretende Thrombozytopenie. Bei 2 % der Patienten, die mit Asciminib behandelt wurden, wurde die Behandlung aufgrund einer Thrombozytopenie dauerhaft abgesetzt, während Asciminib bei 12,6 % der Patienten aufgrund dieser Nebenwirkung vorübergehend ausgesetzt wurde.

Thrombozytopenie trat bei 20,8 % der Patienten mit einer T315I-Mutation auf, die mit Asciminib behandelt wurden, wobei Thrombozytopenien vom Grad 3 und 4 bei 16,7 % der Patienten gemeldet wurden. Bei den Patienten mit Thrombozytopenie vom Grad ≥ 3 betrug die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten der Thrombozytopenie 8,36 Wochen (Spannweite: 1,43 bis 38,43 Wochen) mit einer medianen Dauer von 4,29 Wochen (95%-KI; Spannweite: 1,71 bis 5,71 Wochen) für jede auftretende Thrombozytopenie. Bei 2,1 % der Patienten mit einer T315I-Mutation, die mit Asciminib behandelt wurden, wurde die Behandlung aufgrund einer Thrombozytopenie dauerhaft abgesetzt, während Asciminib bei 6,3 % der Patienten aufgrund dieser Nebenwirkung vorübergehend ausgesetzt wurde.

Neutropenie trat bei 21,8 % der mit Asciminib behandelten Patienten auf, wobei Neutropenien vom Grad 3 und 4 bei 7,6 % bzw. 6,3 % der Patienten gemeldet wurden. Bei den Patienten mit Neutropenie vom Grad ≥ 3 betrug die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten der Neutropenie 7,14 Wochen (Spannweite: 0,14 bis 180,14 Wochen), mit einer medianen Dauer von 1,86 Wochen (95%-KI; Spannweite: 1,29 bis 2 Wochen) für jede auftretende Neutropenie. Bei 1,3 % der Patienten, die mit Asciminib behandelt wurden, wurde die Behandlung aufgrund einer Neutropenie dauerhaft abgesetzt, während Asciminib bei 9,4 % der Patienten aufgrund dieser Nebenwirkung vorübergehend ausgesetzt wurde.

Neutropenie trat bei 16,7 % der Patienten mit einer T315I-Mutation auf, die mit Asciminib behandelt wurden, wobei Neutropenien vom Grad 3 und 4 bei 12,5 % der Patienten gemeldet wurden. Bei den Patienten mit Neutropenie vom Grad ≥ 3 betrug die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten der Neutropenie 4,14 Wochen (Spannweite: 0,14 bis 16,57 Wochen) mit einer medianen Dauer von 2,86 Wochen (95%-KI; Spannweite: 1,57 bis 4,57 Wochen) für jede auftretende Neutropenie. Bei 2,1 % der Patienten mit einer T315I-Mutation, die mit Asciminib behandelt wurden, wurde die Behandlung aufgrund einer Neutropenie dauerhaft abgesetzt, während Asciminib bei 2,1 % der Patienten aufgrund dieser Nebenwirkung vorübergehend ausgesetzt wurde.

Anämie trat bei 12,9 % der mit Asciminib behandelten Patienten auf, wobei Anämien vom Grad 3 bei 4,1 % der Patienten gemeldet wurden. Bei den Patienten mit Anämie vom Grad ≥ 3 betrug die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten der Anämie 24,14 Wochen (Spannweite: 0,14 bis 207 Wochen), mit einer medianen Dauer von 0,86 Wochen (95%-KI; Spannweite: 0,29 bis 1,71 Wochen) für jede auftretende Anämie. Asciminib wurde aufgrund dieser Nebenwirkung bei 0,5 % der Patienten vorübergehend ausgesetzt.

Anämie trat bei 10,4 % der Patienten mit einer T315I-Mutation auf, die mit Asciminib behandelt wurden, wobei Anämien vom Grad 3 und 4 bei 6,3 % der Patienten gemeldet wurden. Bei den Patienten mit Anämie vom Grad ≥ 3 betrug die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten der Anämie 38,43 Wochen (Spannweite: 24,14 bis 131 Wochen), mit einer medianen Dauer von 0,86 Wochen (95%-KI; Spannweite: 0,14 bis n.s. [nicht schätzbar] Wochen) für jede auftretende Anämie.

Pankreastoxizität
Pankreatitis trat bei 2 % der mit Asciminib behandelten Patienten auf, wobei Pankreatitiden vom Grad 3 bei 1,1 % der Patienten gemeldet wurden. Bei 0,5 % der Patienten, die mit Asciminib behandelt wurden, wurde die Behandlung aufgrund einer Pankreatitis dauerhaft abgesetzt, während Asciminib bei 1,1 % der Patienten aufgrund dieser Nebenwirkung vorübergehend ausgesetzt wurde. Asymptomatische Erhöhungen der Serumlipase und -amylase traten bei 19,8 % der mit Asciminib behandelten Patienten auf, wobei erhöhte Pankreasenzyme vom Grad 3 und 4 bei 7,4 % bzw. 2 % der Patienten festgestellt wurden. Von den Patienten mit erhöhten Pankreasenzymen wurde Asciminib aufgrund der Nebenwirkung bei 2 % der Patienten dauerhaft abgesetzt.

Pankreatitis trat bei 2,1 % der Patienten mit einer T315I-Mutation auf, die mit Asciminib behandelt wurden. Erhöhungen der Serumlipase und -amylase traten bei 31,3 % der Patienten mit einer T315I-Mutation auf, die mit Asciminib behandelt wurden, wobei erhöhte Pankreasenzyme vom Grad 3 und 4 bei 22,9 % der Patienten festgestellt wurden. Bei 2,1 % der Patienten mit einer T315I-Mutation, die mit Asciminib behandelt wurden, wurde die Behandlung aufgrund erhöhter Pankreasenzyme dauerhaft abgesetzt, während Asciminib bei 16,7 % der Patienten aufgrund dieser Nebenwirkung vorübergehend ausgesetzt wurde.

QT-Verlängerung
Eine QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm trat bei 0,9 % der mit Asciminib behandelten Patienten auf. In der klinischen Studie

ASCEMBL hatte ein Patient eine QTcF-Verlängerung auf mehr als 500 Millisekunden (ms) zusammen mit einem QTcF-Anstieg um mehr als 60 ms im Vergleich zu Studienbeginn und ein weiterer Patient hatte eine QTcF-Verlängerung mit einem QTcF-Anstieg um mehr als 60 ms im Vergleich zu Studienbeginn.

Hypertonie
Hypertonie trat bei 17,1 % der mit Asciminib behandelten Patienten auf, wobei Hypertonien vom Grad 3 und 4 bei 9 % bzw. 0,2 % der Patienten gemeldet wurden. Bei den Patienten mit Hypertonie vom Grad ≥ 3 betrug die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten der Hypertonie 40,14 Wochen (Spannweite: 0,14 bis 365 Wochen). Asciminib wurde aufgrund dieser Nebenwirkung bei 0,9 % der Patienten vorübergehend ausgesetzt.

Hypertonie trat bei 14,6 % der Patienten mit einer T315I-Mutation auf, die mit Asciminib behandelt wurden, wobei Hypertonien vom Grad 3 und 4 bei 8,3 % der Patienten gemeldet wurden. Bei den Patienten mit Hypertonie vom Grad ≥ 3 betrug die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten der Hypertonie 32,64 Wochen (Spannweite: 11,14 bis 277,3 Wochen), mit einer medianen Dauer von 7,57 Wochen (95%-KI; Spannweite: 2,14 bis n.s. Wochen) für jede auftretende Hypertonie.

Anomale Laborwerte
In der ASCEMBL-Studie trat eine verminderte Phosphatkonzentration als Laborwert-Anomalie bei 17,9 % (alle Schweregrade) bzw. 7,1 % (Grad 3/4) der 156 Patienten auf, die mit Asciminib 40 mg zweimal täglich behandelt wurden. In der ASC4FIRST-Studie trat eine gegenüber den Normwerten verminderte Phosphatkonzentration als Laborwert-Anomalie bei 20,5 % (alle Schweregrade) der 200 Patienten auf, die mit Asciminib 80 mg einmal täglich behandelt wurden.

In der Studie X2101 trat eine verminderte Phosphatkonzentration als Laborwert-Anomalie bei 47,9 % (alle Schweregrade) bzw. 8,3 % (Grad 3/4) der 48 Patienten auf, die mit Asciminib 200 mg zweimal täglich behandelt wurden.

Erhöhte ALT-, AST- und Bilirubinwerte traten als Laborwert-Anomalie bei 50 %, 37,5 % bzw. 25 % (alle Schweregrade) der 48 Patienten auf, die mit Asciminib 200 mg zweimal täglich behandelt wurden. Unter diesen Patienten wurden erhöhte ALT-Werte vom Grad ≥ 3 bei 8,3 % und erhöhte AST-Werte vom Grad ≥ 3 bei 2,1 % der Patienten berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

In vitro inhibiert Asciminib die Tyrosinkinase-Aktivität von ABL1 bei mittleren IC_{50}-Werten unter 3 Nanomolar. In von Patienten stammenden Krebszellen hemmt Asciminib spezifisch die Proliferation von BCR::ABL1-positiven Zellen bei IC_{50}-Werten zwischen 1 und 25 Nanomolar. In genetisch veränderten Zellen, die entweder den Wildtyp oder die T315I-Mutante von BCR::ABL1 exprimieren, hemmt Asciminib das Zellwachstum bei mittleren IC_{50}-Werten von 0,61 ± 0,21 bzw. 7,64 ± 3,22 Nanomolar.

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

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

Die Korrelation zwischen der Asciminib-Konzentration und der geschätzten mittleren Änderung des QT-Intervalls (nach der Fridericia-Formel korrigiert [ΔQTcF]) gegenüber dem Ausgangswert wurde bei 239 Patienten mit Ph+ CML oder Ph+ akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) untersucht, die Asciminib in Dosen von 10 bis 280 mg zweimal täglich bzw. 80 bis 200 mg einmal täglich erhielten. Das geschätzte mittlere ΔQTcF betrug 3,35 ms (obere Grenze des 90%-KI: 4,43 ms) unter der Asciminib-Dosierung von 40 mg zweimal täglich, 3,64 ms (obere Grenze des 90%-KI: 4,68 ms) unter der Dosierung von 80 mg einmal täglich und 5,37 ms (obere Grenze des 90%-KI: 6,77 ms) unter der Dosierung von 200 mg zweimal täglich (siehe Abschnitt 4.4).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Neu diagnostizierte Ph+ CML-CP

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Asciminib bei der Behandlung von Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP) wurden in der multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten, unverblindeten Phase-III-Studie ASC4FIRST untersucht.

In dieser Studie wurden insgesamt 405 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder Asciminib oder vom Prüfarzt ausgewählte Tyrosinkinase-Inhibitoren (IS-TKIs) zu erhalten. Vor der Randomisierung wählte der Prüfarzt auf Grundlage von Patientenmerkmalen und Komorbiditäten den TKI (Imatinib oder TKI der zweiten Generation [2G]) aus, der im Falle einer Randomisierung in den Vergleichsarm eingesetzt werden sollte. Die Patienten wurden nach der Risikogruppe (niedrig, intermediär, hoch) der EUTOS-Studie (*European Treatment and Outcome Study*) für das Langzeitüberleben (ELTS) und der vor der Randomisierung getroffenen Auswahl des TKI (Imatinib- oder 2G-TKIs-Stratum) stratifiziert. Die Patienten wurden so lange behandelt, bis inakzeptable Toxizität oder Therapieversagen eintrat.

Die Patienten waren zu 36,8 % weiblich und zu 63,2 % männlich und das mediane Alter betrug 51 Jahre (Spannweite: 18 bis 86 Jahre). Von den 405 Patienten waren 23,5 % 65 Jahre oder älter, und 6,2 % waren 75 Jahre oder älter. Die Patienten waren Kaukasier (53,8 %), Asiaten (44,4 %), Schwarze (1 %) und zu 0,7 % unbekannter ethnischer Herkunft. Die demografischen Merkmale innerhalb der Imatinib- (N = 203) und der 2G-TKIs-Strata (N = 202) waren wie folgt:

- Medianes Alter: 55 Jahre bzw. 43 Jahre;
- ELTS-Hochrisikogruppe: 8,4 % bzw. 13,9 %;
- Framingham-Gruppe mit hohem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen: 35,5 % bzw. 17,8 %.

Die demografischen Merkmale waren zwischen Asciminib und den IS-TKIs sowie zwischen den beiden Armen innerhalb der Imatinib- und 2G-TKIs-Strata ausgeglichen.

Von den 405 Patienten erhielten 200 Asciminib, während 201 IS-TKIs erhielten. Von den 201 Patienten, die IS-TKIs erhielten, wurden 99 mit Imatinib, 49 mit Nilotinib, 42 mit Dasatinib und 11 mit Bosutinib behandelt. Vier Patienten erhielten keine Behandlung.

Die mediane Dauer der randomisierten Behandlung betrug bei Patienten, die Asciminib erhielten, 26,6 Monate (Spannweite: 0,16 bis 35,58 Monate) und bei Patienten, die IS-TKIs erhielten, 25 Monate (Spannweite: 0,3 bis 34,53 Monate). Nach 96 Wochen erhielten 81,6 % der Patienten unter Asciminib und 60,3 % der Patienten unter IS-TKIs noch immer eine Behandlung.

Ergebnisse

Die Studie hatte mehrere primäre Ziele zur Bewertung des guten molekularen Ansprechens (*major molecular response*, MMR) nach 48 Wochen. Ein primäres Ziel war die Bewertung von Asciminib im Vergleich zu IS-TKIs. Das andere primäre Ziel war die Bewertung von Asciminib im Vergleich zu IS-TKIs innerhalb des Imatinib-Stratums. Das sekundäre Hauptziel bewertete die MMR nach 96 Wochen für Asciminib sowohl im Vergleich zu IS-TKIs als auch zu IS-TKIs innerhalb des Imatinib-Stratums. Die sekundären Ziele bewerteten die MMR nach 48 und 96 Wochen für Asciminib im Vergleich zu IS-TKIs innerhalb des 2G-TKIs-Stratums.

Die wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der ASC4FIRST-Studie sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3 Ergebnisse der Wirksamkeit bei neu diagnostizierten Ph+ CML-CP-Patienten (ASC4FIRST)

Asciminib 80 mg einmal täglich		IS-TKIs[1] 100-400 mg ein- oder zweimal täglich			Differenz (95%-KI)[2]	p-Wert
		Alle Patienten (N = 204)	Imatinib-Stratum (N = 102)	2G-TKIs-Stratum (N = 102)		
MMR-Rate, % (95%-KI) nach 48 Wochen						
Alle Patienten (N = 201)	67,66 (60,72; 74,07)	49,02 (41,97; 56,10)			18,88 (9,59; 28,17)	< 0,001[3]
Imatinib-Stratum (N = 101)	69,31 (59,34; 78,10)		40,2 (30,61; 50,37)		29,55 (16,91; 42,18)	< 0,001[4]
2G-TKIs-Stratum (N = 100)	66 (55,85; 75,18)			57,84 (47,66; 67,56)	8,17 (-5,14; 21,47)	Nicht formal getestet
MMR-Rate, % (95%-KI) nach 96 Wochen						
Alle Patienten (N = 201)	74,13 (67,50; 80,03)	51,96 (44,87; 58,99)			22,42 (13,55; 31,29)	< 0,001[3]
Imatinib-Stratum (N = 101)	76,24 (66,74; 84,14)		47,06 (37,10; 57,20)		29,68 (17,57; 41,79)	< 0,001[4]
2G-TKIs-Stratum (N = 100)	72 (62,13; 80,52)			56,86 (46,68; 66,63)	15,14 (2,32; 27,95)	Nicht formal getestet

Abkürzungen: MMR, gutes molekulares Ansprechen (BCR::ABL1^{IS} ≤ 0.1 %); IS-TKIs, vom Prüfarzt ausgewählte Tyrosinkinase-Inhibitoren; 2G-TKIs, Tyrosinkinase-Inhibitoren der zweiten Generation; PRS-TKI, Auswahl des TKI vor der Randomisierung.

[1] IS-TKIs umfassen Imatinib (400 mg einmal täglich) und 2G-TKIs, d. h. Nilotinib (300 mg zweimal täglich), Dasatinib (100 mg einmal täglich) oder Bosutinib (400 mg einmal täglich).

[2] Geschätzt unter Verwendung einer allgemeinen Risikodifferenz, die nach PRS.TKI- und ELTS-Basisrisikogruppen stratifiziert wurde.

[3] Adjustierter p-Wert unter Verwendung eines einseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, stratifiziert nach PRS-TKI- und ELTS-Risikogruppen zu Beginn der Behandlung.
[4] Adjustierter p-Wert unter Verwendung eines einseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, stratifiziert nach ELTS-Basisrisikogruppen.

Die mediane Zeit bis zum Erreichen einer MMR bei Patienten, die Asciminib, IS-TKIs, IS-TKIs innerhalb des Imatinib-Statums und IS-TKIs innerhalb des 2G-TKIs-Statums erhielten, betrug: 24,3 Wochen (95%-KI: 24,1 bis 24,6 Wochen), 36,4 Wochen (95%-KI: 36,1 bis 48,6 Wochen), 48,6 Wochen (95%-KI: 36 bis 60 Wochen) bzw. 36,1 Wochen (95%-KI: 24,4 bis 48,1 Wochen).

Nach 96 Wochen wurden folgende MMR-Raten, aufgeschlüsselt nach den ELTS-Risikogruppen, bei Patienten beobachtet, die Asciminib, IS-TKIs, IS-TKIs innerhalb des Imatinib-Stratums und IS-TKIs innerhalb des 2G-TKIs-Stratums erhielten: 80,3 %, 64,8 %, 62,5 % bzw. 67,2 % für das niedrige Risiko; 66,1 %, 35,1 %, 23,3 % bzw. 48,2 % für das intermediäre Risiko; 60,9 %, 22,7 %, 12,5 % bzw. 28,6 % für das hohe Risiko.

Nach 96 Wochen betrugen die MR4,0-Raten bei Patienten, die Asciminib, IS-TKIs, IS-TKIs innerhalb des Imatinib-Stratums und IS-TKIs innerhalb des 2G-TKIs-Stratums erhielten: 52,7 %, 34,3 %, 28,4 % bzw. 40,2 %. Nach 96 Wochen betrugen die MR4,5-Raten bei Patienten, die Asciminib, IS-TKIs, IS-TKIs innerhalb des Imatinib-Stratums und IS-TKIs innerhalb des 2G-TKIs-Stratums erhielten: 36,3 %, 21,6 %, 15,7 % bzw. 27,5 %.

Die Hazard Ratio für die Zeit bis zum Abbruch der Studienbehandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse (*time to treatment discontinuation due to adverse events*, TTDAE) beträgt für mit Asciminib behandelte Patienten im Vergleich zu mit 2G-TKIs behandelten Patienten 0,46 (95%-KI: 0,215; 0,997) und für mit Asciminib behandelte Patienten im Vergleich zu mit Imatinib behandelten Patienten 0,38 (95%-KI: 0,178; 0,818). Die Wahrscheinlichkeit eines Abbruchs aufgrund von unerwünschten Ereignissen während der ersten 24 Monate der Behandlung betrug 5,5 % (95%-KI: 2,9; 9,3), 13,1 % (95%-KI: 7,4; 20,6) und 12,7 % (95%-KI: 7,1; 20) für Patienten, die Asciminib, Imatinib bzw. 2G-TKIs erhielten.

Mit zwei oder mehr TKIs vorbehandelte Ph+ CML-CP

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

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

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

Die mediane Dauer der randomisierten Behandlung betrug bei den Patienten, die Asciminib erhielten, 156 Wochen (Spannweite: 0,1 bis 256,3 Wochen) und bei Patienten, die Bosutinib erhielten, 30,5 Wochen (Spannweite: 1 bis 239,3 Wochen).

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

Die wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der ASCEMBL-Studie sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4 Ergebnisse der Wirksamkeit bei mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren vorbehandelten Ph+ CML-CP-Patienten (ASCEMBL)

	Asciminib 40 mg zweimal täglich	Bosutinib 500 mg einmal täglich	Differenz (95%-KI)[1]	p-Wert
MMR-Rate, % (95%-KI) nach 24 Wochen	**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]
MMR-Rate, % (95%-KI) nach 96 Wochen	37,58 (29,99; 45,65)	15,79 (8,43; 25,96)	21,74 (10,53; 32,95)	0,001[2]
CCyR-Rate, % (95%-KI) nach 24 Wochen	**N = 103[3]** 40,78 (31,20; 50,90)	**N = 62[3]** 24,19 (14,22; 36,74)	17,30 (3,62; 30,99)	Nicht formal getestet
CCyR-Rate, % (95%-KI) nach 96 Wochen	39,81 (30,29; 49,92)	16,13 (8,02; 27,67)	23,87 (10,3; 37,43)	Nicht formal getestet

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

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

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

Der Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil der mit Asciminib behandelten Patienten, die MMR erreichten und diese mindestens 120 Wochen Bestand hatte, betrug 97 % (95%-KI: 88,6; 99,2).

ASC4OPT
Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Asciminib 40 mg zweimal täglich und 80 mg einmal täglich bei Patienten mit Ph+ CML-CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKIs behandelt worden waren, wurden in einer multizentrischen, unverblindeten Phase-III-Studie zur Behandlungsoptimierung A2302 (ASC4OPT) untersucht. In dieser Studie wurden 169 Patienten im Verhältnis 1:1 für die Dosierungen 40 mg zweimal täglich (n = 85) oder 80 mg einmal täglich (n = 84) randomisiert. Das primäre Ziel war die Schätzung der Gesamt-MMR von Asciminib nach 48 Wochen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5 Ergebnisse der Wirksamkeit bei mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren vorbehandelten Ph+ CML-CP-Patienten (ASC4OPT)

	Asciminib 40 mg zweimal täglich und 80 mg einmal täglich	Asciminib 40 mg zweimal täglich	Asciminib 80 mg einmal täglich	Differenz (95%-KI)[2]	p-Wert
MMR-Rate, % (95%-KI)[1] nach 48 Wochen	**N = 169** 38,46 (31,09; 46,24)	**N = 85** 42,35 (31,70; 53,55)	**N = 84** 34,52 (24,48; 45,69)	-7,83 (-22,45; 6,79)	Nicht formal getestet

[1] Clopper-Pearson-95%-KI für Ansprechraten
[2] Unstratifiziertes Wald-95%-KI

Ph+ CML-CP mit T315I-Mutation bei Patienten, die gegenüber Ponatinib resistent oder intolerant sind oder nicht für Ponatinib geeignet sind
Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Asciminib bei der Behandlung von Patienten mit Ph+ CML-CP mit T315I-Mutation wurden in der multizentrischen, unverblindeten First-in-human-Phase-I-Studie X2101 untersucht.

In diese Studie wurden Patienten mit Ph+ CML-CP mit T315I-Mutation eingeschlossen, die Asciminib in unterschiedlichen Dosierungen erhielten. Patienten (N = 48) mit Ph+ CML-CP mit T315I-Mutation erhielten Asciminib in einer Dosierung von 200 mg zweimal täglich. Von diesen 48 Patienten waren 29 zuvor mit Ponatinib und 19 nicht mit Ponatinib behandelt worden. Die Patienten wurden so lange behandelt, bis inakzeptable Toxizität oder Therapieversagen eintrat.

Die Patienten mit Ph+ CML-CP mit T315I-Mutation, die Asciminib in einer Dosis von 200 mg zweimal täglich erhielten (N = 48), waren zu 77,1 % männlich und zu 22,9 % weiblich und das mediane Alter betrug 57 Jahre (Spannweite: 26 bis 86 Jahre). Von diesen 48 Patienten waren 33,3 % 65 Jahre oder älter und 8,3 % waren 75 Jahre oder älter. Die Patienten waren Kaukasier (47,9 %), Asiaten (25 %) oder Schwarze (2,1 %). 75 % bzw. 25 % hatten einen Performance Status von 0 bzw. 1 der *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). 16,7 %, 31,3 %, 35,4 %, 14,6 % bzw. 2,1 % der Patienten waren mit 1, 2, 3, 4 bzw. 5 oder mehr TKI-Therapielinien vorbehandelt. Die mediane Dauer der Behandlung betrug 181,7 Wochen (Spannweite: 2 bis 312 Wochen).

Ergebnisse
Gutes molekulares Ansprechen (*major molecular response*, MMR) ist definiert als *BCR::ABL1*^{IS}-Wert ≤ 0,1 %. Die MMR-Rate für die auswertbaren Patienten (N = 45), die 24 Wochen mit Asciminib behandelt wurden, betrug 30,8 % (90%-KI: 16,3 %; 48,7 %) für die zuvor mit Ponatinib behandelten Patienten (N = 26). Eine MMR nach 96 Wochen wurde bei 34,6 % der zuvor mit Ponatinib behandelten Patienten erreicht.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Asciminib wird rasch resorbiert; die mediane maximale Plasmakonzentration (T_{max}) wird unabhängig von der Dosis etwa 2 bis 3 Stunden nach der Einnahme erreicht. Das geometrische Mittel (geoCV%) von C_{max}, AUC_{tau} und C_{min} im Steady State beträgt 793 ng/ml (49 %), 5 262 ng*h/ml (48 %) bzw. 263 ng/ml (68 %), nach Einnahme von Asciminib in der Dosierung von 40 mg zweimal täglich. Das geometrische Mittel (geoCV%) von C_{max}, AUC_{tau} und C_{min} im Steady State beträgt 1 781 ng/ml (23 %), 15 112 ng*h/ml (28 %) bzw. 193 ng/ml (40 %) nach Einnahme von Asciminib in der Dosierung von 80 mg einmal täglich. Das geometrische Mittel (geoCV%) von C_{max}, AUC_{tau} und C_{min} im Steady State beträgt 5 642 ng/ml (40 %), 37 547 ng*h/ml (41 %) bzw. 2 715 ng/ml (58 %) nach Einnahme von Asciminib in der Dosierung von 200 mg zweimal täglich. PBPK-Modelle prognostizieren, dass die Resorption von Asciminib etwa 100 % beträgt, während die Bioverfügbarkeit bei etwa 73 % liegt.

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

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse beträgt die orale Gesamtclearance (CL/F) von Asciminib 7 l/Stunde nach einer täglichen Gesamtdosis von 80 mg. Die Eliminationshalbwertszeit von Asciminib beträgt bei einer täglichen Gesamtdosis von 80 mg zwischen 7 und 15 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

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

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

Evaluierung der Expositions-Wirkungs-Beziehung für Dosierungen von 40 mg zweimal täglich und 80 mg einmal täglich

Basierend auf der Expositions-Wirkungs-Modellierung aus der Studie A2302 (ASC4OPT) bei Patienten mit Ph+ CML-CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKIs behandelt worden waren, wurde für die Dosierung von 40 mg zweimal täglich eine um 3 % numerisch höhere MMR-Rate in Woche 48 vorhergesagt (42,6 % [95%-KI: 38,4; 46]) als für die Dosierung von 80 mg einmal täglich (39,6 % [95%-KI: 35,4; 43]) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

In-vitro-Untersuchung des Wechselwirkungspotenzials

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

CYP450- und UGT-Enzyme
In vitro bewirkt Asciminib eine reversible Inhibition von CYP3A4/5, CYP2C9 und UGT1A1 bei Plasmakonzentrationen, die bei einer Dosierung von 40 mg zweimal täglich erreicht werden. Asciminib kann die Exposition von Arzneimitteln erhöhen, die Substrate von CYP3A4/5 und CYP2C9 sind (siehe Abschnitt 4.5). Zudem bewirkt Asciminib eine reversible Inhibition von CYP2C8 und CYP2C19 bei Plasmakonzentrationen, die bei einer Dosierung von 200 mg zweimal täglich erreicht werden.

Transporter
Asciminib ist ein Substrat von BCRP und P-gp.

Asciminib inhibiert BCRP, P-gp, OATP1B und OCT1 bei Ki-Werten von 24, 22, 2 bzw. 3 Mikromolar. Die klinische Relevanz der Wechselwirkung mit OCT1 bei einer Dosierung von 200 mg Asciminib zweimal täglich ist derzeit nicht bekannt.

Besondere Patientengruppen

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

Nierenfunktionsstörung
Eine Studie speziell zu Nierenfunktionsstörungen wurde durchgeführt; eingeschlossen wurden 6 Probanden mit normaler Nierenfunktion (absolute glomeruläre Filtrationsrate [aGFR] ≥ 90 ml/min) und 8 Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung, jedoch nicht dialysepflichtig (aGFR 15 bis < 30 ml/min). Die AUC_{inf} und C_{max} waren bei Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 40 mg Asciminib um 56 % bzw. 8 % erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Populationspharmakokinetische Modelle zeigten einen Anstieg der medianen AUC_{0-24h} im Steady State von Asciminib um 11,5 % bei Probanden mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion.

Leberfunktionsstörung
Eine Studie speziell zu Leberfunktionsstörungen wurde durchgeführt; eingeschlossen wurden je 8 Probanden mit normaler Leberfunktion, leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A, Score 5-6), mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B, Score 7-9) und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C, Score 10-15). Die Studie zeigte eine Erhöhung der AUC_{inf} von Asciminib um 22 %, 3 % bzw. 66 % bei den Probanden mit leichter, mittelschwerer bzw. schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu denen mit normaler Leberfunktion nach oraler Einnahme einer Einzeldosis von 40 mg Asciminib (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sicherheitspharmakologie

Mittelschwere kardiovaskuläre Auswirkungen (erhöhte Herzfrequenz, verminderter systolischer Blutdruck, verminderter mittlerer arterieller Blutdruck und verminderter arterieller Pulsdruck) wurden in *In-vivo*-Studien zur kardiovaskulären Sicherheit bei Hunden beobachtet, ungefähr bei einer AUC-Exposition, die 12-fach, 8-fach bzw. 1,7-fach höher war als die, die bei Patienten mit der empfohlenen Dosis von 40 mg zweimal täglich, 80 mg einmal täglich bzw. 200 mg zweimal täglich erreicht wurde.

Toxizität bei wiederholter Gabe

Auswirkungen auf die Bauchspeicheldrüse (Anstieg der Serumamylase und -lipase, Azinuszell-Läsionen) traten bei Hunden bei AUC-Expositionen auf, die unter denen lagen, die bei Patienten mit der empfohlenen Dosis von 40 mg zweimal täglich, 80 mg einmal täglich oder 200 mg zweimal täglich erreicht wurden. Es wurde eine Tendenz zur Regeneration beobachtet.

Erhöhungen der Leberenzyme und/oder des Bilirubins wurden bei Ratten, Hunden und Affen beobachtet. Histopathologische Veränderungen der Leber (zentrilobuläre Hypertrophie der Hepatozyten, leichte Gallengangshyperplasie, vermehrt Nekrosen einzelner Hepatozyten und diffuse Hypertrophie der Hepatozyten) wurden bei Ratten und Affen beobachtet. Diese Veränderungen traten bei AUC-Expositionen auf, die entweder äquivalent (bei Ratten) oder 8- bis 18-fach höher (bei Hunden und Affen) waren als die, die bei Patienten mit der empfohlenen Dosis von 40 mg zweimal täglich oder 80 mg einmal täglich erreicht wurden. Die AUC-Expositionen waren niedriger (bei Ratten), äquivalent (bei Hunden) oder etwa 2-fach höher (bei Affen) als die, die bei Patienten mit der empfohlenen Dosis von 200 mg zweimal täglich erreicht wurden. Die Veränderungen waren vollständig reversibel.

Die Auswirkungen auf das hämatopoetische System (Verringerung der Erythrozytenmasse, Erhöhung der Milz- oder Knochenmarkpigmente und Erhöhung der Retikulozyten) stimmten bei allen Tierarten mit einer milden und regenerativen, extravaskulären, hämolytischen Anämie überein. Diese Veränderungen traten bei AUC-Expositionen auf, die entweder äquivalent (bei Ratten) oder

8- bis 14-fach höher (bei Hunden und Affen) waren als die, die bei Patienten mit der empfohlenen Dosis von 40 mg zweimal täglich oder 80 mg einmal täglich erreicht wurden. Die AUC-Expositionen waren niedriger (bei Ratten), äquivalent (bei Hunden) oder etwa 2-fach höher (bei Affen) als die, die bei Patienten mit der empfohlenen Dosis von 200 mg zweimal täglich erreicht wurden. Diese Veränderungen waren vollständig reversibel.

Im Duodenum von Ratten wurden minimale Schleimhauthypertrophien/-hyperplasien (Verdickung der Schleimhaut mit häufiger Verlängerung der Zotten) bei AUC-Expositionen festgestellt, die 30- bzw. 22-fach höher waren als die, die bei Patienten mit der empfohlenen Dosis von 40 mg zweimal täglich bzw. 80 mg einmal täglich erreicht wurden. Die AUC-Expositionen waren 4-fach höher als die, die bei Patienten mit der empfohlenen Dosis von 200 mg zweimal täglich erreicht wurden. Diese Veränderungen waren vollständig reversibel.

Eine minimale oder geringfügige Hypertrophie der Nebenniere und eine leichte bis mittelschwere verminderte Vakuolisierung in der Zona fasciculata traten bei AUC-Expositionen auf, die entweder äquivalent (bei Affen) oder 19-fach höher (bei Ratten) waren als die, die bei Patienten mit der empfohlenen Dosis von 40 mg zweimal täglich erreicht wurden. Ebenso traten diese Veränderungen bei AUC-Expositionen auf, die entweder äquivalent (bei Affen) oder 13-fach höher (bei Ratten) waren als die, die bei Patienten mit der empfohlenen Dosis von 80 mg einmal täglich erreicht wurden. Die AUC-Expositionen waren niedriger (bei Affen) oder 2-fach höher (bei Ratten) als die, die bei Patienten mit der empfohlenen Dosis von 200 mg zweimal täglich erreicht wurden. Diese Veränderungen waren vollständig reversibel.

Karzinogenität und Mutagenität

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

In einer zweijährigen Studie zur Karzinogenität bei Ratten wurden bei weiblichen Tieren ab einer Dosis von 30 mg/kg/Tag nicht-neoplastische proliferative Veränderungen in Form einer ovariellen Hyperplasie der Sertoli-Zellen beobachtet. Bei der höchsten Dosis von 66 mg/kg/Tag wurden bei weiblichen Ratten gutartige Sertoli-Zell-Tumore in den Eierstöcken beobachtet. Die AUC-Expositionen gegenüber Asciminib waren bei weiblichen Ratten bei einer Dosis von 66 mg/kg/Tag im Allgemeinen 8- bzw. 5-fach höher als die, die bei Patienten mit einer empfohlenen Dosis von 40 mg zweimal täglich bzw. 80 mg einmal täglich erreicht wurden und waren äquivalent zu denen, die bei Patienten mit einer empfohlenen Dosis von 200 mg zweimal täglich erreicht wurden.

Die klinische Relevanz dieser Befunde ist derzeit unbekannt.

Reproduktionstoxizität

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

Die Studien zur embryofetalen Entwicklung bei Ratten ergaben eine leichte Zunahme fetaler Fehlbildungen (Anasarka und kardiale Missbildungen) sowie eine Zunahme viszeraler und skelettaler Veränderungen. Bei Kaninchen wurde eine erhöhte Inzidenz von Resorptionen, die auf embryofetale Mortalität hinweisen, sowie eine niedrige Inzidenz von kardialen Missbildungen, die auf Teratogenität hinweisen, beobachtet. Bei Ratten waren die AUC-Expositionen beim fetalen NOAEL (*no observed adverse effect level*) von 25 mg/kg/Tag gleich bzw. niedriger als die Expositionen, die bei Patienten mit einer empfohlenen Dosis von 40 mg zweimal täglich bzw. 80 mg einmal täglich erreicht wurden und niedriger als die Expositionen, die bei Patienten mit einer empfohlenen Dosis von 200 mg zweimal täglich erreicht wurden. Bei Kaninchen waren die AUC-Expositionen beim fetalen NOAEL von 15 mg/kg/Tag gleich bzw. niedriger als die Expositionen, die bei Patienten mit der empfohlenen Dosis von 40 mg zweimal täglich bzw. 80 mg einmal täglich erreicht wurden und niedriger als die Expositionen, die bei Patienten mit einer empfohlenen Dosis von 200 mg zweimal täglich erreicht wurden.

In der Fertilitätsstudie an Ratten zeigte Asciminib keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit von männlichen und weiblichen Ratten. Bei Dosen von 200 mg/kg/Tag wurde bei den Männchen eine leichte Auswirkung auf die Motilität und Anzahl der Spermien beobachtet, ungefähr bei einer AUC-Exposition, die 19-, 13- bzw. 2-fach höher war als die, die bei Patienten mit der empfohlenen Dosis von 40 mg zweimal täglich, 80 mg einmal täglich bzw. 200 mg zweimal täglich erreicht wurde.

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

Phototoxizität

Bei Mäusen zeigte Asciminib ab 200 mg/kg/Tag dosisabhängige phototoxische Wirkungen. Bei der NOAEL-Dosis von 60 mg/kg/Tag betrug die Exposition, bezogen auf die C_{max} im Plasma, das 15-, 6- bzw. 2-Fache der Exposition, die bei Patienten mit der empfohlenen Dosis von 40 mg zweimal täglich, 80 mg einmal täglich bzw. 200 mg zweimal täglich erreicht wurde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Scemblix 20 mg, 40 mg und 100 mg Filmtabletten

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (E460i)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Croscarmellose-Natrium (E468)

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)
Magnesiumstearat [pflanzlich]
Talkum (E553b)
Hochdisperses Siliciumdioxid
(3-*sn*-Phosphatidyl)cholin (Soja)
Xanthangummi (E415)
Eisen(III)-oxid (E172, rot)

Nur Scemblix 20 mg Filmtabletten

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172, gelb)

Nur Scemblix 40 mg und 100 mg Filmtabletten

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Scemblix ist in PCTFE/PVC/Alu-Blisterpackungen (20 mg und 40 mg Filmtabletten) oder PA/Alu/PVC/Alu-Blisterpackungen (100 mg Filmtabletten) mit 10 Filmtabletten erhältlich.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar:

Scemblix 20 mg Filmtabletten

Packungen mit 20 oder 60 Filmtabletten.

Scemblix 40 mg Filmtabletten

Packungen mit 20 oder 60 Filmtabletten.
Bündelpackungen mit 180 Filmtabletten (3 Packungen zu 60 Stück).

Scemblix 100 mg Filmtabletten

Packungen mit 60 oder 120 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1670/001-007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

25. August 2022

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0

Medizinischer InfoService
Telefon: (09 11) 273-12 100
Telefax: (09 11) 273-12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com

V012