

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Scemblix 20 mg Filmtabletten
Scemblix 40 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Scemblix 20 mg Filmtabletten

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 43 mg Lactose-Monohydrat.

Scemblix 40 mg Filmtabletten

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 86 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Scemblix 20 mg Filmtabletten

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

Scemblix 40 mg Filmtabletten

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Versäumte Dosis

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

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

Behandlungsdauer

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

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

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

Tabelle 1 Asciminib-Dosisanpassungen zur Behandlung von Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Dosisanpassung
Thrombozytopenie und/oder Neutropenie	
ANZ < 1,0 x 10 ⁹ /l und/oder THRO < 50 x 10 ⁹ /l	Asciminib aussetzen, bis sich ANZ auf ≥ 1 x 10 ⁹ /l und/oder THRO auf ≥ 50 x 10 ⁹ /l erholt haben. Bei Erholung <ul style="list-style-type: none">• innerhalb von 2 Wochen: Behandlung mit der Anfangsdosierung wiederaufnehmen.• nach mehr als 2 Wochen: Behandlung mit der reduzierten Dosis wiederaufnehmen. Bei wiederkehrender schwerer Thrombozytopenie und/oder Neutropenie Asciminib bis zur Erholung der ANZ auf ≥ 1 x 10 ⁹ /l und der THRO auf ≥ 50 x 10 ⁹ /l aussetzen, dann mit der reduzierten Dosis wiederaufnehmen.
Asymptomatische Amylase- und/oder Lipase-Erhöhung	
Anstieg auf > 2,0 x ULN	Asciminib bis zur Erholung auf < 1,5 x ULN aussetzen. <ul style="list-style-type: none">• Bei ausreichender Erholung: Behandlung mit der reduzierten Dosis wiederaufnehmen. Wenn die Nebenwirkungen bei reduzierter Dosis wieder auftreten, dauerhaft absetzen.• Keine ausreichende Erholung: Behandlung dauerhaft absetzen. Diagnostische Tests durchführen, um eine Pankreatitis auszuschließen.
Nicht-hämatologische Nebenwirkungen	
Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher ¹	Asciminib bis zur Erholung auf Grad 1 oder niedriger aussetzen. <ul style="list-style-type: none">• Bei ausreichender Erholung: Behandlung in der reduzierten Dosierung wiederaufnehmen.• Keine ausreichende Erholung: Behandlung dauerhaft absetzen.

ANZ: absolute Neutrophilenzahl; THRO: Thrombozyten; ULN: *upper limit of normal* (Oberer Normwert)
¹Gemäß 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, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myelosuppression

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

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

Pankreastoxizität

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

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

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

QT-Verlängerung

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

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

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

Hypertonie

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

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

Hepatitis-B-Reaktivierung

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

Lactose

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

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Arzneimittel, die die Plasmakonzentration von Asciminib verringern können

Starke CYP3A4-Induktoren

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

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

Arzneimittel, deren Plasmakonzentration durch Asciminib beeinflusst werden kann

CYP3A4-Substrate mit niedrigem therapeutischen Index

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

Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Asciminib gleichzeitig mit CYP3A4-Substraten mit bekanntermaßen niedrigem therapeutischen Index angewendet wird, unter anderem die CYP3A4-Substrate Fentanyl, Alfentanil, Dihydroergotamin oder Ergotamin (siehe Abschnitt 5.2). Eine Anpassung der Asciminib-Dosis ist nicht erforderlich.

CYP2C9-Substrate

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

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

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

Tabelle 2 In klinischen Studien mit Asciminib beobachtete Nebenwirkungen

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

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

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

³ Thrombozytopenie umfasst: Thrombozytopenie und verminderte Thrombozytenzahl.

⁴ Neutropenie umfasst: Neutropenie und verminderte Neutrophilenzahl.

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

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

⁷ Hypertonie umfasst: Hypertonie und erhöhter Blutdruck.

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

⁹ Abdominalschmerz umfasst: Abdominalschmerz und Schmerzen im Oberbauch.

¹⁰ Pankreatitis umfasst: Pankreatitis und akute Pankreatitis.

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

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

¹³ Ausschlag umfasst: Ausschlag und makulopapulöser Ausschlag.

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

¹⁵ Fatigue umfasst: Fatigue und Asthenie.

¹⁶ Pyrexie umfasst: Pyrexie und erhöhte Körpertemperatur.

¹⁷ Ödem umfasst: Ödem und peripheres Ödem.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Myelosuppression

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

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

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

Pankreastoxizität

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

QT-Verlängerung

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

Hypertonie

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

Anomale Laborwerte

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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 IC₅₀-Werten unter 3 Nanomolar. In von Patienten stammenden Krebszellen hemmt Asciminib spezifisch die Proliferation von BCR::ABL1-positiven Zellen bei IC₅₀-Werten zwischen 1 und 25 Nanomolar. In genetisch veränderten Zellen, die entweder den Wildtyp oder die T315I-Mutante von BCR::ABL1 exprimieren, hemmt Asciminib das Zellwachstum bei mittleren IC₅₀-Werten von $0,61 \pm 0,21$ bzw. $7,64 \pm 3,22$ 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 [Δ QTcF]) gegenüber dem Ausgangswert wurde bei 239 Patienten mit Ph⁺ CML oder Ph⁺ akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) untersucht, die Asciminib in Dosen von 10 bis 280 mg zweimal täglich bzw. 80 bis 200 mg einmal täglich erhielten. Das geschätzte mittlere Δ QTcF betrug 3,35 ms (obere Grenze des 90%-KI: 4,43 ms) unter der Asciminib-Dosierung von 40 mg zweimal täglich. Siehe Abschnitt 4.4.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Ph+ CML-CP

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

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

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

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

Ergebnisse

Der primäre Endpunkt der Studie war die MMR-Rate nach 24 Wochen und der wichtigste sekundäre Endpunkt die MMR-Rate nach 96 Wochen. MMR ist definiert als BCR::ABL1^{IS}-Wert ≤ 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 3 zusammengefasst.

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

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

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

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

In der 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 72 Wochen Bestand hatte, betrug 96,7 % (95%-KI: 87,4; 99,2).

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

Einfluss von Nahrungsmitteln

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse beträgt die orale Gesamtclearance (CL/F) von Asciminib 6,31 l/Stunde. Die Eliminationshalbwertszeit von Asciminib beträgt 5,2 Stunden bei 40 mg zweimal täglich.

Linearität/Nicht-Linearität

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

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

In-vitro-Untersuchung des Wechselwirkungspotenzials

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.

Transporter

Asciminib ist ein Substrat von BCRP und P-gp.

Asciminib inhibiert BCRP und P-gp bei K_i -Werten von 24,3 bzw. 21,7 Mikromolar.

Multiple Stoffwechselwege

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

Besondere Patientengruppen

Geschlecht, ethnische Abstammung, Körpergewicht

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sicherheitspharmakologie

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

Toxizität bei wiederholter Gabe

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

Erhöhungen der Leberenzyme und/oder des Bilirubins wurden bei Ratten, Hunden und Affen beobachtet. Histopathologische Veränderungen der Leber (zentrilobuläre Hypertrophie der Hepatozyten, leichte Gallengangshyperplasie, vermehrt Nekrosen einzelner Hepatozyten und diffuse Hypertrophie der Hepatozyten) wurden bei Ratten und Affen beobachtet. Diese Veränderungen traten bei AUC-Expositionen auf, die entweder äquivalent (bei Ratten) oder 12- bis 18-fach höher (bei Hunden bzw. Affen) waren als die, die bei Patienten mit der empfohlenen Dosis von 40 mg zweimal täglich erreicht wurden. Die Veränderungen waren vollständig reversibel.

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

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

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

Karzinogenität und Mutagenität

Asciminib hat weder *in vitro* noch *in vivo* mutagenes, klastogenes oder aneugenes Potenzial gezeigt. Es wurden keine Studien zur Karzinogenität mit Asciminib durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

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

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

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

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

Phototoxizität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Scemblix 20 mg und 40 mg Filmtabletten

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

Nur Scemblix 20 mg Filmtabletten

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

Nur Scemblix 40 mg Filmtabletten

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar:

Packungen mit 20 oder 60 Filmtabletten.

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/1/22/1670/001-004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Deutschland

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Scemblix 20 mg Filmtabletten
Asciminib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Asciminibhydrochlorid, entsprechend 20 mg Asciminib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

20 Filmtabletten
60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw.bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1670/001	20 Filmtabletten zu 20 mg
EU/1/22/1670/002	60 Filmtabletten zu 20 mg

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Scemblix 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Scemblix 20 mg Tabletten
Asciminib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Scemblix 40 mg Filmtabletten
Asciminib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Asciminibhydrochlorid, entsprechend 40 mg Asciminib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

20 Filmtabletten
60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw.bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1670/003	20 Filmtabletten zu 40 mg
EU/1/22/1670/004	60 Filmtabletten zu 40 mg

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Scemblix 40 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Scemblix 40 mg Tabletten
Asciminib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Scemblix 20 mg Filmtabletten Scemblix 40 mg Filmtabletten Asciminib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Scemblix und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Scemblix beachten?
3. Wie ist Scemblix einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Scemblix aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Scemblix und wofür wird es angewendet?

Was ist Scemblix?

Scemblix enthält den Wirkstoff Asciminib. Dieser gehört zur Arzneimittelklasse der sogenannten Proteinkinase-Hemmer.

Wofür wird Scemblix angewendet?

Scemblix ist ein Arzneimittel gegen Krebs zur Behandlung von Erwachsenen mit einer Art von Blutkrebs (Leukämie), die Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP) genannt wird. Es wird Patienten verabreicht, die zuvor mit zwei oder mehr Arzneimitteln gegen Krebs, sogenannten Tyrosinkinase-Hemmern, behandelt wurden.

Wie wirkt Scemblix?

Bei Ph+ CML produziert der Körper eine große Anzahl anomaler weißer Blutzellen. Scemblix blockiert die Wirkung eines bestimmten Proteins (BCR::ABL1), das von diesen anomalen weißen Blutzellen produziert wird, und stoppt die Vermehrung und das Wachstum dieser Zellen.

Wenn Sie Fragen dazu haben, wie dieses Arzneimittel wirkt oder warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Scemblix beachten?

Scemblix darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Asciminib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Scemblix einnehmen, wenn einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft:

- wenn Sie starke Schmerzen im Oberbauch haben oder schon einmal hatten, die auf Problemen mit Ihrer Bauchspeicheldrüse beruhen könnten (entzündete Bauchspeicheldrüse, Pankreatitis).
- wenn Sie in der Vergangenheit eine Hepatitis-B-Infektion hatten oder möglicherweise derzeit haben. Dies ist notwendig, weil Scemblix zu einer Reaktivierung der Hepatitis-B-Erkrankung führen könnte. Sie werden von Ihrem Arzt sorgfältig auf Anzeichen dieser Infektion hin untersucht, bevor die Behandlung begonnen wird.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie während der Behandlung mit Scemblix Folgendes bemerken:

- wenn bei Ihnen Schwäche, Spontanblutungen oder blaue Flecken und häufige Infektionen mit Krankheitszeichen wie Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen oder Mundgeschwüren auftreten. Dies können Anzeichen einer verminderten Aktivität des Knochenmarks sein, die zu einer Myelosuppression führen kann (eine Verringerung der Anzahl von weißen und roten Blutzellen sowie Blutplättchen).
- wenn eine Blutuntersuchung ergibt, dass Ihre Werte für die Enzyme Lipase und Amylase erhöht sind (Anzeichen einer Schädigung der Bauchspeicheldrüse, auch als Pankreastoxizität bezeichnet).
- wenn Sie eine Herzerkrankung oder Herzrhythmusstörung haben, wie z. B. einen unregelmäßigen Herzschlag oder eine anomale elektrische Aktivität des Herzens, die als Verlängerung des QT-Intervalls bezeichnet wird und im Elektrokardiogramm (EKG) zu sehen ist.
- wenn eine Blutuntersuchung ergibt, dass Sie einen niedrigen Kalium- oder Magnesiumspiegel haben (Hypokaliämie bzw. Hypomagnesiämie).
- wenn Sie mit Arzneimitteln behandelt werden, die unerwünschte Wirkungen auf die Herzfunktion haben können (Torsade-de-pointes-Tachykardie) (siehe „Anwendung von Scemblix zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- wenn Sie Beschwerden bekommen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Schmerzen im Brustraum oder Kurzatmigkeit (mögliche Anzeichen für Bluthochdruck, auch als Hypertonie bezeichnet).

Überwachung während Ihrer Behandlung mit Scemblix

Ihr Arzt wird Ihren Gesundheitszustand regelmäßig untersuchen, um sicherzugehen, dass die Behandlung die gewünschte Wirkung hat. Während der Behandlung werden regelmäßig Untersuchungen bei Ihnen durchgeführt, unter anderem Blutuntersuchungen. Damit wird Folgendes überwacht:

- die Anzahl der Blutzellen (weiße Blutzellen, rote Blutkörperchen und Blutplättchen)
- die Konzentration von Enzymen der Bauchspeicheldrüse (Amylase und Lipase)
- die Konzentration von Elektrolyten (Kalium, Magnesium)
- Ihre Herzfrequenz und Ihr Blutdruck

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

Einnahme von Scemblix zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker insbesondere, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden:

- Arzneimittel, die üblicherweise zur Behandlung von Anfällen (Krampfanfällen) verwendet werden, wie Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin
- Arzneimittel, die zur Behandlung von Schmerzen und/oder als Beruhigungsmittel vor oder während medizinischer oder chirurgischer Eingriffe verwendet werden, wie Alfentanil oder Fentanyl
- Arzneimittel zur Behandlung von Migräne oder Demenz, wie Dihydroergotamin oder Ergotamin
- Arzneimittel, die unerwünschte Wirkungen auf die elektrische Aktivität des Herzens haben können (Torsade-de-pointes-Tachykardie), wie Bepridil, Chloroquin, Clarithromycin, Halofantrin, Haloperidol, Methadon, Moxifloxacin oder Pimozid
- Arzneimittel zur Blutverdünnung, wie Warfarin
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), ein pflanzliches Arzneimittel, das bei Depressionen angewendet wird

Wenn Sie bereits Scemblix einnehmen, sollten Sie Ihren Arzt informieren, wenn Ihnen ein neues Arzneimittel verschrieben wird.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob ein von Ihnen angewendetes Arzneimittel zu den oben aufgeführten Arzneimitteln gehört.

Einnahme von Scemblix zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Dieses Arzneimittel darf nicht zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden. Nehmen Sie es mindestens 2 Stunden nach und 1 Stunde vor jeglicher Nahrungsaufnahme ein. Weitere Informationen finden Sie in Abschnitt 3 unter „Wann ist Scemblix einzunehmen?“.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft

Scemblix kann Ihr ungeborenes Kind schädigen. Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, wird Ihr Arzt mit Ihnen die Risiken besprechen, die die Einnahme während der Schwangerschaft oder Stillzeit haben kann.

Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, wird Ihr Arzt möglicherweise vor Beginn der Behandlung mit Scemblix einen Schwangerschaftstest durchführen.

Wenn Sie nach Beginn der Behandlung mit Scemblix schwanger werden oder vermuten, schwanger zu sein, informieren Sie sofort Ihren Arzt.

Hinweise zur Empfängnisverhütung für Frauen

Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, sollten Sie während der Behandlung mit Scemblix und für mindestens 3 Tage nach dem Ende der Behandlung eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anwenden, damit Sie nicht schwanger werden. Fragen Sie Ihren Arzt nach zuverlässigen Verhütungsmethoden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Scemblix in die Muttermilch übergeht. Daher sollten Sie während der Einnahme von Scemblix und für mindestens 3 Tage nach Beendigung der Einnahme das Stillen unterlassen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn bei Ihnen nach der Einnahme dieses Arzneimittels Nebenwirkungen (wie Schwindel oder Sehstörungen) auftreten, die die Fähigkeit zum sicheren Führen eines Fahrzeugs oder zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen beeinträchtigen können, sollten Sie diese Aktivitäten unterlassen, bis die Nebenwirkungen wieder abgeklungen sind.

Scemblix enthält Lactose und Natrium

Bitte nehmen Sie Scemblix erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

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

3. Wie ist Scemblix einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel Scemblix ist einzunehmen?

Ihr Arzt wird Ihnen genau erklären, wie viele Tabletten Sie pro Tag einnehmen sollen und wie Sie sie einnehmen sollen.

Die empfohlene Dosis beträgt 1 Tablette Scemblix 40 mg zweimal pro Tag. Nehmen Sie 1 Tablette ein und etwa 12 Stunden später eine weitere.

Je nachdem, wie Sie auf die Behandlung ansprechen und welche Nebenwirkungen auftreten, kann Ihr Arzt Sie auffordern, auf eine niedrigere Dosis zu wechseln oder die Behandlung vorübergehend oder endgültig zu beenden.

Wann ist Scemblix einzunehmen?

Nehmen Sie Scemblix:

- mindestens 2 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme ein
- warten Sie dann mindestens 1 Stunde, bevor Sie wieder etwas essen.

Wenn Sie dieses Arzneimittel jeden Tag zur gleichen Zeit einnehmen, ist es leichter für Sie daran zu denken, wann Sie es einnehmen müssen.

Wie ist Scemblix einzunehmen?

Schlucken Sie die Tabletten im Ganzen mit einem Glas Wasser. Zerteilen, zerdrücken oder kauen Sie diese nicht, um die korrekte Dosierung sicherzustellen.

Wie lange ist Scemblix einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel so lange ein, wie Ihr Arzt es Ihnen sagt. Es handelt sich um eine Langzeitbehandlung, die Monate oder Jahre dauern kann. Ihr Arzt wird Ihren Gesundheitszustand regelmäßig untersuchen, um sicherzugehen, dass die Behandlung die gewünschte Wirkung hat.

Wenn Sie Fragen dazu haben, wie lange Sie dieses Arzneimittel einnehmen sollen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie eine größere Menge Scemblix eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben als Sie sollten oder wenn jemand anderes versehentlich Ihre Tabletten eingenommen hat, wenden Sie sich sofort an einen Arzt. Zeigen Sie die Verpackung vor. Möglicherweise ist eine ärztliche Behandlung notwendig.

Wenn Sie die Einnahme von Scemblix vergessen haben

Wenn bis zur nächsten Einnahme weniger als 6 Stunden Zeit bleibt, lassen Sie die vergessene Dosis aus und nehmen Sie die nächste Dosis wie geplant ein.

Wenn bis zur nächsten Einnahme mehr als 6 Stunden Zeit bleibt, nehmen Sie die vergessene Dosis ein und nehmen Sie die nächste Dosis wie geplant ein.

Wenn Sie die Einnahme von Scemblix abbrechen

Hören Sie nicht auf, dieses Arzneimittel einzunehmen, außer wenn Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein

Wenn Sie schwerwiegende Nebenwirkungen bemerken, beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittels und wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Spontanblutungen oder Blutergüsse (Anzeichen für eine niedrige Anzahl von Blutplättchen, Thrombozytopenie)
- Fieber, Halsschmerzen, häufige Infektionen (Anzeichen für eine niedrige Anzahl weißer Blutzellen, Neutropenie)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Unregelmäßiger Herzschlag, Veränderung der elektrischen Aktivität des Herzens (Verlängerung des QT-Intervalls)
- Fieber über 38 °C im Zusammenhang mit einer niedrigen Anzahl weißer Blutzellen (febrile Neutropenie)

Weitere mögliche Nebenwirkungen

Weitere Nebenwirkungen werden nachstehend aufgelistet. Wenn diese Nebenwirkungen schwerwiegend werden, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Infektionen im Nasen- und Rachenraum (Infektionen der oberen Atemwege)
- Müdigkeit, Erschöpfung, Blässe (Anzeichen für eine niedrige Anzahl von roten Blutkörperchen, Anämie)
- Kopfschmerzen, Schwindel, Schmerzen im Brustraum, Kurzatmigkeit (Anzeichen für hohen Bluthochdruck, Hypertonie)
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Husten
- Erbrechen
- Durchfall
- Übelkeit
- Abdominalschmerz (Bauchschmerzen)
- Hautausschlag
- Schmerzen in Muskeln, Knochen oder Gelenken (muskuloskelettale Schmerzen)
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Erschöpfung (Fatigue)
- Juckreiz (Pruritus)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Fieber, Husten, Atembeschwerden, pfeifendes Atemgeräusch (Anzeichen für Infektionen der unteren Atemwege)
- Grippe
- Appetitlosigkeit
- Verschwommenes Sehen
- Trockene Augen
- Herzklopfen
- Schmerzen im Brustraum, Husten, Schluckauf, schnelle Atmung, Flüssigkeitsansammlung zwischen Lunge und Brusthöhle, die in schweren Fällen zu Atemnot führen kann (Pleuraerguss)
- Kurzatmigkeit, erschwerte Atmung (Anzeichen für Dyspnoe)
- Schmerzen im Brustraum (Brustschmerz nicht kardialen Ursprungs)
- Starke Schmerzen im Oberbauch (Anzeichen für eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse, Pankreatitis)
- Juckender Hautausschlag (Urtikaria)
- Fieber (Pyrexie)
- Allgemeine Schwellung (Ödem)

Auffällige Blutwerte

Während der Behandlung können die Ergebnisse von Blutuntersuchungen auffällig sein, an denen Ihr Arzt erkennt, wie gut Ihre inneren Organe funktionieren. Einige Beispiele:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Erhöhte Werte für die Enzyme Lipase und Amylase (Funktion der Bauchspeicheldrüse)
- Erhöhte Werte für die Transaminasen-Enzyme Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und Gamma-Glutamyltransferase (GGT) (Leberfunktion)
- Erhöhte Fett-/Lipidwerte

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Erhöhte Werte für die Substanz Bilirubin (Leberfunktion)
- Erhöhte Werte für das Enzym Kreatinphosphokinase (Muskelfunktion)
- Erhöhter Blutzuckerspiegel

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Scemblix aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung und dem Umkarton nach „EXP“ bzw. „verw.bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

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

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Die Packung ist beschädigt oder weist Anzeichen einer unsachgemäßen Behandlung auf.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Scemblix enthält

- Der Wirkstoff ist Asciminib.
Jede 20-mg-Filmtablette enthält Asciminibhydrochlorid, entsprechend 20 mg Asciminib.
Jede 40-mg-Filmtablette enthält Asciminibhydrochlorid, entsprechend 40 mg Asciminib.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
20-mg- und 40-mg-Filmtabletten: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose (E460i), Hydroxypropylcellulose (E463), Croscarmellose-Natrium (E468), Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Magnesiumstearat [pflanzlich], Talkum (E553b), hochdisperses Siliciumdioxid, (3-*sn*-Phosphatidyl)cholin (Soja), Xanthangummi (E415), Eisen(III)-oxid (E172, rot).
Nur 20-mg-Filmtabletten: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172, gelb)
Nur 40-mg-Filmtabletten: Eisen(II,III)-oxid (E172, schwarz)
Siehe Abschnitt 2 unter „Scemblix enthält Lactose und Natrium“.

Wie Scemblix aussieht und Inhalt der Packung

Scemblix 20 mg Filmtabletten (Tabletten): blassgelbe, runde, gewölbte Tabletten mit abgeschrägten Kanten und einem Durchmesser von ca. 6 mm mit der Prägung des Firmenlogos auf der einen Seite und „20“ auf der anderen Seite.

Scemblix 40 mg Filmtabletten (Tabletten): violett-weiße, runde, gewölbte Tabletten mit abgeschrägten Kanten und einem Durchmesser von ca. 8 mm mit der Prägung des Firmenlogos auf der einen Seite und „40“ auf der anderen Seite.

Scemblix ist in Blisterpackungen zu 10 Filmtabletten erhältlich.

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Deutschland

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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