

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Scemblix 20 mg filmomhulde tabletten
Scemblix 40 mg filmomhulde tabletten
Scemblix 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Scemblix 20 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 21,62 mg asciminibhydrochloride, equivalent aan 20 mg asciminib.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 43 mg lactosemonohydraat.

Scemblix 40 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 43,24 mg asciminibhydrochloride, equivalent aan 40 mg asciminib.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 86 mg lactosemonohydraat.

Scemblix 100 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 108,10 mg asciminibhydrochloride, equivalent aan 100 mg asciminib.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 216 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Scemblix 20 mg filmomhulde tabletten

Lichtgele, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met afgeronde randen en diameter van circa 6 mm, met bedrijfslogo op de ene kant en "20" op de andere kant gestanst.

Scemblix 40 mg filmomhulde tabletten

Violet-witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met afgeronde randen en diameter van circa 8 mm, met bedrijfslogo op de ene kant en "40" op de andere kant gestanst.

Scemblix 100 mg filmomhulde tabletten

Lichtrode, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met afgeronde randen en diameter van circa 11 mm, met bedrijfslogo op de ene kant en "100" op de andere kant gestanst.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Scemblix is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met Philadelphia-chromosoompositieve chronische myeloïde leukemie in de chronische fase (Ph⁺ CML-CP) (zie rubriek 5.1).

Scemblix is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met Ph⁺ CML-CP met de T315I-mutatie die resistent zijn tegen, intolerant zijn voor of niet in aanmerking komen voor ponatinib (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden gestart door een arts met ervaring op het gebied van de diagnose en behandeling van patiënten met leukemie.

Dosering

Ph⁺ CML-CP

De aanbevolen totale dagelijkse dosering voor asciminib is 80 mg. Asciminib kan oraal worden ingenomen als 80 mg eenmaal daags op ongeveer hetzelfde tijdstip elke dag, of als 40 mg tweemaal daags met tussenperioden van circa 12 uur (zie rubriek 4.4).

Patiënten die van tweemaal daags 40 mg overstappen op eenmaal daags 80 mg, moeten ongeveer 12 uur na de laatste tweemaal daagse dosis beginnen met het eenmaal daags innemen van asciminib en vervolgens doorgaan met eenmaal daags 80 mg.

Patiënten die van 80 mg eenmaal daags overstappen op 40 mg tweemaal daags, moeten ongeveer 24 uur na de laatste eenmaal daagse dosis beginnen met het tweemaal daags innemen van asciminib en vervolgens doorgaan met 40 mg tweemaal daags met tussenperioden van circa 12 uur.

De beslissing over het passende doseringsschema dient naar oordeel van de voorschrijvende arts te worden genomen rekening houdend met het voordeel voor de patiënt.

Ph⁺ CML-CP met de T315I-mutatie bij patiënten die resistent zijn tegen, intolerant zijn voor of niet in aanmerking komen voor ponatinib

De aanbevolen dosering is 200 mg tweemaal daags met tussenperioden van circa 12 uur.

Gebruik van de 100 mg filmomhulde tabletten is voorbehouden aan patiënten met Ph⁺ CML-CP met de T315I-mutatie.

Gemiste dosis

Eenmaal daags doseringsschema:

Als een dosis minder dan 12 uur geleden is gemist, moet deze worden ingenomen en moet de volgende dosis volgens schema worden ingenomen.

Als een dosis meer dan ongeveer 12 uur geleden is gemist, moet deze worden overgeslagen en moet de volgende dosis volgens schema worden ingenomen.

Tweemaal daags doseringsschema:

Als een dosis minder dan 6 uur is gemist, moet deze worden ingenomen en moet de volgende dosis volgens schema worden ingenomen.

Als een dosis meer dan 6 uur is gemist, moet deze worden overgeslagen en moet de volgende dosis volgens schema worden ingenomen.

Behandelingsduur

De behandeling met asciminib dient te worden voortgezet zolang er medisch voordeel wordt waargenomen of totdat onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Dosisaanpassing vanwege bijwerkingen

Ph+ CML-CP

De startdosering is 80 mg eenmaal daags of 40 mg tweemaal daags, terwijl de gereduceerde dosering respectievelijk 40 mg eenmaal daags of 20 mg tweemaal daags is. De dosering kan worden aangepast op basis van de individuele veiligheid en verdraagbaarheid zoals weergegeven in Tabel 1. Asciminib dient permanent te worden gestaakt bij patiënten die een dosering van 40 mg eenmaal daags of 20 mg tweemaal daags niet kunnen verdragen.

Ph+ CML-CP met de T315I-mutatie bij patiënten die resistent zijn tegen, intolerant zijn voor of niet in aanmerking komen voor ponatinib

De startdosering is 200 mg tweemaal daags, terwijl de gereduceerde dosering 160 mg tweemaal daags is. De dosering kan worden aangepast op basis van de individuele veiligheid en verdraagbaarheid zoals weergegeven in Tabel 1. Asciminib dient permanent te worden gestaakt bij patiënten die een dosering van 160 mg tweemaal daags niet kunnen verdragen.

Tabel 1 Schema voor dosisaanpassing van asciminib voor de behandeling van bijwerkingen

Bijwerking	Dosisaanpassing
Trombocytopenie en/of neutropenie	
ANC <1,0 x 10 ⁹ /l en/of PLT <50 x 10 ⁹ /l	Asciminib staken tot hersteld met ANC ≥1 x 10 ⁹ /l en/of PLT ≥50 x 10 ⁹ /l. Indien hersteld: <ul style="list-style-type: none">• binnen 2 weken: hervatten met startdosis.• na meer dan 2 weken: hervatten met verlaagde dosis. Bij recidiverende ernstige trombocytopenie en/of neutropenie asciminib staken tot hersteld met ANC ≥1 x 10 ⁹ /l en PLT ≥50 x 10 ⁹ /l, en dan hervatten met verlaagde dosis.
Asymptomatische amylase- en/of lipaseverhoging	
Verhoging >2,0 x ULN	Asciminib staken tot hersteld met <1,5 x ULN. <ul style="list-style-type: none">• Indien hersteld: hervatten met verlaagde dosis. Permanent staken als voorvallen ook bij verlaagde dosis optreden.• Indien niet hersteld: permanent staken. Diagnostisch onderzoek verrichten om pancreatitis uit te sluiten.
Niet-hematologische bijwerkingen	
Bijwerkingen van graad 3 of hoger ¹	Asciminib staken tot hersteld tot graad 1 of lager. <ul style="list-style-type: none">• Indien hersteld: hervatten met verlaagde dosis.• Indien niet hersteld: permanent staken.
ANC: absoluut aantal neutrofielen; PLT: plaatjes; ULN: bovengrens van normaal ¹ Gebaseerd op de <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)</i> v 4.03.	

Bijzondere patiëntengroepen

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Verminderde nierfunctie

Er is geen startdosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht of matig gestoorde nierfunctie bij alle aanbevolen doseringen en bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie bij de totale dagelijkse dosering van 80 mg. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie die de dosering van 200 mg tweemaal daags krijgen. Daarom kunnen er geen aanbevelingen voor dosisaanpassing worden gegeven. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met

een ernstig gestoorde nierfunctie die de dosering van 200 mg tweemaal daags krijgen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Verminderde leverfunctie

Er is geen startdosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht of matig gestoorde leverfunctie bij alle aanbevolen doseringen en bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie bij de totale dagelijkse dosering van 80 mg. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie die de dosering van 200 mg tweemaal daags krijgen. Daarom kunnen er geen aanbevelingen voor dosisaanpassing worden gegeven. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie die de dosering van 200 mg tweemaal daags krijgen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Scemblix bij pediatrische patiënten in de leeftijd tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Scemblix is bestemd voor oraal gebruik. De filmomhulde tabletten moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt en mogen niet gebroken, fijngeemaakt of gekauwd worden.

De tabletten moeten oraal zonder voedsel worden ingenomen. Consumptie van voedsel dient te worden vermeden gedurende 2 uur voor en 1 uur na het innemen van asciminib (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ph+ CML-CP met de T315I-mutatie bij patiënten die resistent zijn tegen, intolerant zijn voor of niet in aanmerking komen voor ponatinib

Bij patiënten met Ph+ CML-CP met de T315I-mutatie die behandeld worden met de dosering van 200 mg tweemaal daags, moet nauwlettende monitoring worden overwogen aangezien er onzekerheden zijn over een mogelijk verhoogd veiligheidsrisico in vergelijking met de totale dagelijkse dosering van 80 mg. Dit komt door de beperkte dataset van 48 patiënten, van wie 34 een behandelingsintensiteit van >90% hadden.

Myelosuppressie

Bij patiënten die asciminib kregen, hebben zich trombocytopenie, neutropenie en anemie voorgedaan. Ernstige (NCI CTCAE graad 3 of 4) trombocytopenie en neutropenie zijn gemeld bij de behandeling met asciminib (zie rubriek 4.8). De myelosuppressie was doorgaans reversibel en kon met tijdelijke opschorting van de behandeling worden behandeld. Tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling dienen complete bloedtellingen te worden verricht, en daarna maandelijks of op klinische indicatie. Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen en klachten van myelosuppressie.

De dosering dient op basis van de ernst van de trombocytopenie en/of neutropenie tijdelijk te worden gestaakt, te worden verlaagd of permanent te worden gestaakt zoals beschreven in tabel 1 (zie rubriek 4.2).

Pancreastoxiciteit

Bij patiënten die asciminib kregen, hebben zich pancreatitis en asymptomatische verhogingen van serumlipase en amylase voorgedaan, inclusief ernstige reacties (zie rubriek 4.8).

De serumlipase- en amylasewaarden dienen tijdens de behandeling met asciminib maandelijks of op klinische indicatie te worden beoordeeld. Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen en klachten van pancreastoxiciteit. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis dient frequentere monitoring plaats te vinden. Als verhogingen van serumlipase en amylase gepaard gaan met abdominale klachten, dient de behandeling tijdelijk te worden gestaakt en dienen gepaste diagnostische onderzoeken te worden overwogen om pancreatitis uit te sluiten (zie rubriek 4.2).

De dosering dient op basis van de ernst van de serumlipase- en amylaseverhogingen tijdelijk te worden gestaakt, te worden verlaagd of permanent te worden gestaakt zoals beschreven in tabel 1 (zie rubriek 4.2).

Verlenging van de QT-tijd

Bij patiënten die asciminib kregen, heeft zich verlenging van de QT-tijd voorgedaan (zie rubriek 4.8).

Het wordt aanbevolen om voor het begin van de behandeling met asciminib een electrocardiogram te maken en tijdens de behandeling te monitoren volgens klinische indicatie. Hypokaliëmie en hypomagnesiëmie dienen vóór het toedienen van asciminib te worden gecorrigeerd en tijdens de behandeling volgens klinische indicatie gemonitord te worden.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van asciminib in een totale dagelijkse dosering van 80 mg en geneesmiddelen met bekend risico op *torsades de pointes*.

Gelijktijdige toediening van asciminib in een dosering van 200 mg tweemaal daags met geneesmiddelen met bekend risico op *torsades de pointes* moet worden vermeden (zie rubriek 4.5 en 5.1).

Hypertensie

Bij patiënten die asciminib kregen, heeft zich hypertensie, inclusief ernstige hypertensie, voorgedaan (zie rubriek 4.8).

Tijdens de behandeling met asciminib dienen hypertensie en andere cardiovasculaire risicofactoren regelmatig te worden gemonitord en behandeld te worden met de standaard therapieën.

Hepatitis B-reactivering

Na toediening van andere BCR::ABL1-tyrosinekinaseremmers (TKI's) heeft zich reactivering van het hepatitis B-virus (HBV) voorgedaan bij patiënten die chronische dragers waren van dit virus. Patiënten dienen te worden onderzocht op infectie met HBV voordat ze met asciminib worden behandeld. Dragere van HBV die met asciminib moeten worden behandeld, dienen tijdens de gehele behandeling en gedurende verscheidene maanden na de behandeling nauwlettend te worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van een actieve HBV-infectie.

Speciale populaties

Vermindere nierfunctie

Aangezien er geen klinische gegevens beschikbaar zijn, is voorzichtigheid geboden bij toediening van de dosering van 200 mg tweemaal daags aan patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Vermindere leverfunctie

Aangezien er geen klinische gegevens beschikbaar zijn, is voorzichtigheid geboden bij toediening van de dosering van 200 mg tweemaal daags aan patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Mogelijkheid van een lagere werkzaamheid bij het 80 mg eenmaal daags doseringsschema vergeleken met het 40 mg tweemaal daags doseringsschema

Gelijkwaardige werkzaamheid van de verschillende doseringsschema's is niet formeel aangetoond in klinische studies. Gegevens uit klinische, farmacokinetische en blootstelling-responsmodellering bij patiënten met Ph+ CML-CP die eerder behandeld waren met twee of meer TKI's, suggereren dat het doseringsschema van 40 mg tweemaal daags mogelijk effectiever is dan het schema van 80 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen met bekend risico op *torsades de pointes*

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van asciminib in een totale dagelijkse dosering van 80 mg en geneesmiddelen met bekend risico op *torsades de pointes* met inbegrip van, maar niet beperkt tot, bepridil, chloroquine, claritromycine, halofantrine, haloperidol, methadon, moxifloxacin of pimozide.

Gelijktijdige toediening van asciminib 200 mg tweemaal daags met geneesmiddelen met bekend risico op *torsades de pointes* moet worden vermeden (zie rubriek 5.1).

Geneesmiddelen die de plasmaconcentraties van asciminib kunnen verhogen

Sterke CYP3A4-remmers

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van asciminib in een dosering van 200 mg tweemaal daags en sterke CYP3A4-remmers met inbegrip van, maar niet beperkt tot, claritromycine, telitromycine, troleandomycine, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, ritonavir, indinavir, nelfinavir of saquinavir. Aanpassing van de dosering asciminib is niet nodig.

Geneesmiddelen die de plasmaconcentraties van asciminib kunnen verlagen

Sterke CYP3A4-inductoren

Gelijktijdig gebruik van een sterke CYP3A4-inductor (rifampicine) bij gezonde proefpersonen die een enkele dosis asciminib van 40 mg kregen, verlaagde de AUC_{inf} van asciminib met 15% en verhoogde de C_{max} met 9%. Gelijktijdig gebruik van een sterke CYP3A4-inductor (fenytoïne) bij gezonde proefpersonen die een enkele dosis asciminib van 200 mg kregen, verlaagde de AUC_{inf} en C_{max} van asciminib met respectievelijk 34% en 22%.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van asciminib in alle aanbevolen doseringen en sterke CYP3A4-inductoren, met inbegrip van, maar niet beperkt tot, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne of sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), dat kan resulteren in een verminderde werkzaamheid van asciminib.

Geneesmiddelen waarvan de plasmaconcentraties door asciminib kunnen worden verlaagd

CYP3A4-substraten met smalle therapeutische index

Gelijktijdig gebruik van asciminib en een CYP3A4-substraat (midazolam) bij gezonde proefpersonen die asciminib 40 mg tweemaal daags kregen, verhoogde de AUC_{inf} en C_{max} van midazolam met respectievelijk 28% en 11%.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van asciminib in alle aanbevolen doseringen en CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index, met inbegrip van, maar niet beperkt tot, de CYP3A4-substraten fentanyl, alfentanil, dihydro-ergotamine en ergotamine (zie rubriek 5.2). Aanpassing van de dosering asciminib is niet nodig.

CYP2C9-substraten

Gelijktijdig gebruik van asciminib en een CYP2C9-substraat (warfarine) bij gezonde proefpersonen die asciminib 40 mg tweemaal daags kregen, verhoogde de AUC_{inf} en C_{max} van S-warfarine met respectievelijk 41% en 8%.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van asciminib in een totale dagelijkse dosering van 80 mg en CYP2C9-substraten met een smalle therapeutische index, met inbegrip van, maar niet beperkt tot, fenytoïne en warfarine (zie rubriek 5.2). Aanpassing van de dosis asciminib is niet nodig.

Gelijktijdige toediening van asciminib in een dosering van 200 mg tweemaal daags met CYP2C9-sensitieve substraten en CYP2C9-substraten met een smalle therapeutische index moet worden vermeden en alternatieve geneesmiddelen moeten worden overwogen (zie rubriek 5.2). Als gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, moet de dosering CYP2C9-substraat worden verlaagd. Als gelijktijdig gebruik met warfarine niet kan worden vermeden, moet de frequentie van de *international normalised ratio* (INR)-controle worden verhoogd, aangezien het anticoagulerende effect van warfarine kan worden versterkt.

Substraten van OATP1B of BCRP

Op basis van fysiologisch gebaseerde farmacokinetische (*physiologically-based pharmacokinetic*, PBPK-)modellering is voorzichtigheid geboden tijdens gelijktijdige toediening van asciminib in alle aanbevolen doseringen met BCRP-substraten, waaronder, maar niet beperkt tot sulfasalazine, methotrexaat en rosuvastatine. Er is geen klinisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties met BCRP uitgevoerd.

Gelijktijdig gebruik van asciminib met een OATP1B, CYP3A4 en P-gp substraat (atorvastatine) bij gezonde proefpersonen die asciminib 80 mg eenmaal daags kregen, verhoogde de AUC_{inf} en C_{max} van atorvastatine met respectievelijk 14% en 24%. Het is onwaarschijnlijk dat klinisch relevante interacties optreden tussen Scemblix en OATP1B-substraten.

P-gp-substraten met smalle therapeutische index

Voorzichtigheid is geboden tijdens gelijktijdige toediening van asciminib in alle aanbevolen doseringen met P-gp-substraten waarvan bekend is dat ze een smalle therapeutische index hebben, zoals onder meer digoxine, dabigatran en colchicine (zie rubriek 5.2). Aanpassing van de dosering asciminib is niet nodig.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

De zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden, dient te worden gecontroleerd voordat de behandeling met asciminib wordt gestart.

Seksueel actieve vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen tijdens de behandeling met asciminib en tot ten minste 3 dagen na het staken van de behandeling effectieve anticonceptie (methoden waarbij er in minder dan 1% van de gevallen een zwangerschap optreedt) te gebruiken.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van asciminib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Asciminib wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. De patiënt dient op de hoogte te worden gesteld van het risico voor de foetus bij gebruik van asciminib tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger wordt tijdens gebruik van asciminib.

Borstvoeding

Het is niet bekend of asciminib/metaboliëten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Er zijn geen gegevens over de effecten van asciminib op een met moedermelk gevoede pasgeborene/zuigeling of op de productie van moedermelk. Vanwege de kans op ernstige bijwerkingen bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen moet borstvoeding worden gestaakt tijdens behandeling en gedurende ten minste 3 dagen na het einde van de behandeling met asciminib.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van asciminib op de vruchtbaarheid bij de mens. Bij onderzoek naar de vruchtbaarheid bij ratten had asciminib geen invloed op de reproductiefuncties bij mannelijke en vrouwelijke ratten. Bij ratten werden echter bijwerkingen op de beweeglijkheid en het aantal zaadcellen waargenomen bij doses van 200 mg/kg/dag (zie rubriek 5.3). De relevantie voor mensen is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Asciminib heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er wordt echter aanbevolen dat patiënten die duizeligheid, vermoeidheid of andere ongewenste effecten ervaren (zie rubriek 4.8) die een impact zouden kunnen hebben op de rijvaardigheid of het veilig gebruik van machines, zich van deze activiteiten onthouden zolang de ongewenste effecten aanhouden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ph+ CML (onderzoeken ASCSEMBL, X2101, ASC4FIRST)

De meest voorkomende bijwerkingen onafhankelijk van graad (incidentie $\geq 20\%$) bij patiënten die asciminib kregen, waren skeletspierstelselpijn (34,4%), trombocytopenie (28,1%), vermoeidheid (25,4%), bovensteluchtweginfecties (24,8%), hoofdpijn (22,8%), neutropenie (21,8%), artralgie (20,7%) en diarree (20,7%).

De meest voorkomende bijwerkingen \geq graad 3 (incidentie $\geq 5\%$) bij patiënten die asciminib kregen, waren trombocytopenie (16,5%), neutropenie (13,8%), verhoogde pancreasenzymen (9,4%) en hypertensie (9,2%).

Ernstige bijwerkingen kwamen voor bij 9,9% van de patiënten die asciminib kregen. De meest frequente ernstige bijwerkingen (incidentie $\geq 1\%$) waren pleurale effusie (1,6%), ondersteluchtweginfecties (1,6%), trombocytopenie (1,3%), pancreatitis (1,1%) en pyrexie (1,1%).

Ph+ CML-CP met de T315I-mutatie bij patiënten die resistent zijn tegen, intolerant zijn voor of niet in aanmerking komen voor ponatinib (onderzoek X2101)

De veiligheidsdataset voor de 200 mg tweemaal daagse dosering is beperkte tot 48 patiënten, van wie 34 een behandelingsintensiteit van $>90\%$ hadden.

De meest voorkomende bijwerkingen onafhankelijk van graad (incidentie $\geq 20\%$) bij patiënten die asciminib kregen, waren skeletspierstelselpijn (41,7%), vermoeidheid (35,4%), verhoogde pancreasenzymen (31,3%), diarree (27,1%), nausea (27,1%), verhoogde leverenzymen (25,0%), artralgie (25,0%), hoesten (22,9%), trombocytopenie (20,8%), braken (20,8%) en hoofdpijn (20,8%).

De meest voorkomende bijwerkingen van graad ≥ 3 (incidentie $\geq 5\%$) bij patiënten die asciminib kregen, waren verhoogde pancreasenzymen (22,9%), trombocytopenie (16,7%), neutropenie (12,5%), verhoogde leverenzymen (10,4%), hypertensie (8,3%), anemie (6,3%), braken (6,3%) en buikpijn (6,3%).

Ernstige bijwerkingen kwamen voor bij 12,5% van de patiënten die asciminib kregen. De meest frequente ernstige bijwerkingen (incidentie $\geq 1\%$) waren buikpijn (4,2%), braken (4,2%), onderste-luchtweginfecties (4,2%), constipatie (2,1%), hoofdpijn (2,1%), niet-cardiale pijn op de borst (2,1%) en pleurale effusie (2,1%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Het algehele veiligheidsprofiel van asciminib is geëvalueerd bij 556 patiënten met Ph+ CML in de chronische fase (CP) en acceleratiefase (AP) in het fase III-registratieonderzoek A2301 (ASCEMBL) en het fase I-onderzoek X2101, en met nieuw gediagnosticeerde Ph+ CML-CP in het fase III-registratieonderzoek J12301 (ASC4FIRST). In ASCEMBL (N=156) kregen de patiënten asciminib als monotherapie in een dosering van 40 mg tweemaal daags. In X2101 (N=200) kregen de patiënten asciminib als monotherapie in doseringen van 10 tot 200 mg tweemaal daags en 80 tot 200 mg eenmaal daags. Van deze patiënten kregen 48 patiënten met de T315I-mutatie asciminib 200 mg tweemaal daags. In ASC4FIRST (N=200) kregen patiënten asciminib als monotherapie in een dosering van 80 mg eenmaal daags. In de gepoolde dataset bedroeg de mediane duur van blootstelling aan asciminib 123,29 weken (bereik: 0,1 tot 439 weken).

Bijwerkingen uit klinische onderzoeken (tabel 2) staan vermeld per systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt in volgorde van frequentie, met de vaakst voorkomende bijwerkingen eerst. Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Daarnaast is de overeenkomstige frequentie categorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende internationale afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 2 Bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken met asciminib

Systeem/orgaanklasse	Frequentie categorie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Bovenste-luchtweginfectie ¹
	Vaak	Onderste-luchtweginfectie ² , influenza
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Trombocytopenie ³ , neutropenie ⁴ , anemie ⁵
	Soms	Febriële neutropenie, pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid
Endocriene aandoeningen	Vaak	Hypothyreoïdie ⁶
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Dyslipidemie ⁷
	Vaak	Verminderde eetlust, hyperglycemie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
Oogaandoeningen	Vaak	Droog oog, gezichtsvermogen wazig
Hartaandoeningen	Vaak	Hartkloppingen
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypertensie ⁸
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Hoesten
	Vaak	Pleurale effusie, dyspneu, niet-cardiale pijn op de borst
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Pancreasenzymen verhoogd ⁹ , braken, diarree, nausea, buikpijn ¹⁰ , constipatie
	Vaak	Pancreatitis ¹¹
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak	Leverenzym verhoogd ¹²
	Vaak	Bloedbilirubine verhoogd ¹³
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Rash ¹⁴ , pruritus
	Vaak	Urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Skeletspierstelselpijn ¹⁵ , artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid ¹⁶
	Vaak	Oedeem ¹⁷ , pyrexie ¹⁸
Onderzoeken	Vaak	Bloedcreatinefosfokinase verhoogd
	Soms	Elektrocardiogram QT verlengd

¹ Bovensteluchtweginfectie omvat: bovensteluchtweginfectie, nasofaryngitis, faryngitis en rhinitis.
² Ondersteluchtweginfecties omvatten: pneumonie, bronchitis en tracheobronchitis.
³ Trombocytopenie omvat: trombocytopenie en plaatjestelling verlaagd.
⁴ Neutropenie omvat: neutropenie en neutrofielentelling verlaagd.
⁵ Anemie omvat: anemie, hemoglobine verlaagd en normocytische anemie.
⁶ Hypothyreoïdie omvat: hypothyreoïdie, auto-immunitaire thyreoïditis, bloed thyreoïd-stimulerend hormoon verhoogd, auto-immunitaire hypothyreoïdie en primaire hypothyreoïdie.
⁷ Dyslipidemie omvat: hypertriglyceridemie, bloedcholesterol verhoogd, hypercholesterolemie, bloedtriglyceriden verhoogd, hyperlipidemie en dyslipidemie.
⁸ Hypertensie omvat: hypertensie en bloeddruk verhoogd.
⁹ Pancreasenzymen verhoogd omvat: lipase verhoogd, amylase verhoogd en hyperlipasemie.
¹⁰ Buikpijn omvat: buikpijn en bovenbuikpijn.
¹¹ Pancreatitis omvat: pancreatitis en pancreatitis acuut.
¹² Leverenzymen verhoogd omvat: alanine-aminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, gamma-glutamyltransferase verhoogd, transaminasen verhoogd en hypertransaminasemie.
¹³ Bloed bilirubine verhoogd omvat: bloed bilirubine verhoogd, bilirubine geconjugeerd verhoogd en hyperbilirubinemie.
¹⁴ Rash omvat: rash, rash maculopapulair en rash pruritus.
¹⁵ Skeletspierstelselpijn omvat: pijn in extremiteit, rugpijn, myalgie, botpijn, skeletspierstelselpijn, nekpijn, skeletspierstelsel borstpijn en skeletspierongemak.
¹⁶ Vermoeidheid omvat: vermoeidheid en asthenie.
¹⁷ Oedeem omvat: oedeem en oedeem perifeer.
¹⁸ Pyrexie omvat: pyrexie en lichaamstemperatuur verhoogd.

Beschrijving van enkele specifieke bijwerkingen

Myelosuppressie

Trombocytopenie deed zich voor bij 28,1% van de patiënten die asciminib kregen, met reacties van graad 3 en 4 gemeld bij respectievelijk 7% en 9,5% van de patiënten. Bij de patiënten met trombocytopenie \geq graad 3 bedroeg de mediane tijd tot het eerste optreden van een reactie 6 weken (bereik: 0,14 tot 64,14 weken), met een mediane duur van optredende reacties van 1,57 weken (95%-BI, bereik: 1,14 tot 2 weken). 2% van de patiënten die asciminib kregen, staakten de behandeling permanent vanwege trombocytopenie, terwijl de behandeling met asciminib bij 12,6% van de patiënten tijdelijk werd opgeschort vanwege de bijwerking.

Trombocytopenie deed zich voor bij 20,8% van de patiënten met de T315I-mutatie die asciminib kregen, met reacties van graad 3 en 4 gemeld bij 16,7% van de patiënten. Bij de patiënten met trombocytopenie \geq graad 3 bedroeg de mediane tijd tot het eerste optreden van een reactie 8,36 weken (bereik: 1,43 tot 38,43 weken), met een mediane duur van optredende reacties van 4,29 weken (95%-BI, bereik: 1,71 tot 5,71 weken). 2,1% van de patiënten met de T315I-mutatie die asciminib kregen, staakten de behandeling permanent vanwege trombocytopenie, terwijl de behandeling met asciminib bij 6,3% van de patiënten tijdelijk werd opgeschort vanwege de bijwerking.

Neutropenie deed zich voor bij 21,8% van de patiënten die asciminib kregen, met reacties van graad 3 en 4 gemeld bij respectievelijk 7,6% en 6,3% van de patiënten. Bij de patiënten met neutropenie \geq graad 3 bedroeg de mediane tijd tot het eerste optreden van een reactie 7,14 weken (bereik: 0,14 tot 180,14 weken), met een mediane duur van optredende reacties van 1,86 weken (95%-BI, bereik: 1,29 tot 2 weken). 1,3% van de patiënten die asciminib kregen staakten de behandeling permanent vanwege neutropenie, terwijl de behandeling met asciminib bij 9,4% van de patiënten tijdelijk werd opgeschort vanwege de bijwerking.

Neutropenie deed zich voor bij 16,7% van de patiënten met de T315I-mutatie die asciminib kregen, met reacties van graad 3 en 4 gemeld bij 12,5% van de patiënten. Bij de patiënten met neutropenie \geq graad 3 bedroeg de mediane tijd tot het eerste optreden van een reactie 4,14 weken (bereik: 0,14 tot 16,57 weken), met een mediane duur van optredende reacties van 2,86 weken (95%-BI, bereik: 1,57 tot 4,57 weken). 2,1% van de patiënten met de T315I-mutatie die asciminib kregen staakten de behandeling permanent vanwege neutropenie, terwijl de behandeling met asciminib bij 2,1% van de patiënten tijdelijk werd opgeschort vanwege de bijwerking.

Anemie deed zich voor bij 12,9% van de patiënten die asciminib kregen, met reacties van graad 3 bij 4,1% van de patiënten. Bij de patiënten met anemie \geq graad 3 bedroeg de mediane tijd tot het eerste optreden van een reactie 24,14 weken (bereik: 0,14 tot 207 weken), met een mediane duur van optredende reacties van 0,86 weken (95%-BI, bereik: 0,29 tot 1,71 weken). Asciminib werd bij 0,5% van de patiënten tijdelijk opgeschort vanwege de bijwerking.

Anemie deed zich voor bij 10,4% van de patiënten met de T315I-mutatie die asciminib kregen, met reacties van graad 3 en 4 bij 6,3% van de patiënten. Bij de patiënten met anemie \geq graad 3 bedroeg de mediane tijd tot het eerste optreden van een reactie 38,43 weken (bereik: 24,14 tot 131 weken), met een mediane duur van optredende reacties van 0,86 weken (95%-BI, bereik: 0,14 tot NE [niet evalueerbaar] weken).

Pancreastoxiciteit

Pancreatitis deed zich voor bij 2% van de patiënten die asciminib kregen, met reacties van graad 3 bij 1,1% van de patiënten. 0,5% van de patiënten die asciminib kregen staakten de behandeling permanent vanwege pancreatitis, terwijl de behandeling met asciminib bij 1,1% van de patiënten tijdelijk werd opgeschort vanwege de bijwerking. Asymptomatische verhogingen van serumlipase en amylase deden zich voor bij 19,8% van de patiënten die asciminib kregen, met reacties van graad 3 en 4 bij respectievelijk 7,4% en 2% van de patiënten. Van de patiënten met verhoogde pancreasenzymen werd het gebruik van asciminib bij 2% vanwege de bijwerking permanent gestaakt.

Pancreatitis deed zich voor bij 2,1% van de patiënten met de T315I-mutatie die asciminib kregen. Verhogingen van serumlipase en amylase deden zich voor bij 31,3% van de patiënten met de T315I-mutatie die asciminib kregen, met reacties van graad 3 en 4 bij 22,9% van de patiënten. 2,1% van de patiënten met de T315I-mutatie die asciminib kregen stakten de behandeling permanent vanwege verhoogde pancreasenzymen, terwijl de behandeling met asciminib bij 16,7% van de patiënten tijdelijk werd opgeschort vanwege de bijwerking.

Verlenging van de QT-tijd

Verlenging van de QT-tijd in het electrocardiogram deed zich voor bij 0,9% van de patiënten die asciminib kregen. In het klinisch onderzoek ASCEMBL had één patiënt een verlengde QTcF van meer dan 500 milliseconden (ms) plus een toename van de QTcF van meer dan 60 ms vergeleken met baseline en één patiënt had een verlengd QTcF met meer dan 60 ms QTcF-toename vanaf baseline.

Hypertensie

Hypertensie deed zich voor bij 17,1% van de patiënten die asciminib kregen, met reacties van graad 3 en 4 gemeld bij respectievelijk 9% en 0,2% van de patiënten. Bij de patiënten met hypertensie \geq graad 3 bedroeg de mediane tijd tot het eerste optreden van een reactie 40,14 weken (bereik: 0,14 tot 365 weken). Asciminib werd bij 0,9% van de patiënten tijdelijk opgeschort vanwege de bijwerking.

Hypertensie deed zich voor bij 14,6% van de patiënten met de T315I-mutatie die asciminib kregen, met reacties van graad 3 en 4 gemeld bij 8,3% van de patiënten. Bij de patiënten met hypertensie \geq graad 3 bedroeg de mediane tijd tot het eerste optreden van een reactie 32,64 weken (bereik: 11,14 tot 277,3 weken), met een mediane duur van optredende reacties van 7,57 weken (95%-BI, bereik: 2,14 tot NE [niet evalueerbaar] weken).

Laboratoriumafwijkingen

In het ASCEMBL-onderzoek deed verlaging van de fosfaatwaarden zich als laboratoriumafwijking voor bij 17,9% (alle graden) en 7,1% (graad 3/4) van de 156 patiënten die asciminib 40 mg tweemaal daags kregen. In het ASC4FIRST-onderzoek deed verlaging van de fosfaatwaarden op basis van het referentiebereik zich als laboratoriumafwijking voor bij 20,5% (alle graden) van de 200 patiënten die asciminib 80 mg eenmaal daags kregen.

In het X2101-onderzoek deed verlaging van de fosfaatwaarden zich als laboratoriumafwijking voor bij 47,9% (alle graden) en 8,3% (graad 3/4) van de 48 patiënten die asciminib 200 mg tweemaal daags kregen.

Verhogingen van ALAT-, ASAT- en bilirubinewaarden deden zich als laboratoriumafwijkingen voor bij respectievelijk 50%, 37,5% en 25% (alle graden) van de 48 patiënten die asciminib 200 mg tweemaal daags kregen. Bij deze patiënten werden verhoogde waarden van ALAT \geq graad 3 en verhoogde waarden van ASAT \geq graad 3 gemeld bij respectievelijk 8,3% en 2,1% van de patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken is asciminib toegediend in doseringen van maximaal 280 mg tweemaal daags zonder aanwijzingen voor verhoogde toxiciteit.

In gevallen van vermoedelijke overdosering moeten algemene ondersteunende maatregelen worden genomen en symptomatische behandeling worden gestart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische agentia, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01EA06

Werkingsmechanisme

Asciminib is een krachtige remmer van ABL/BCR::ABL1-tyrosinekinase. Asciminib remt de ABL1-kinase-activiteit van het BCR::ABL1-fusie-eiwit door zich specifiek te richten op de ABL-myristoylpocket.

Farmacodynamische effecten

In vitro remt asciminib de tyrosinekinaseactiviteit van ABL1, met gemiddelde IC₅₀-waarden onder 3 nanomolair. In van patiënten verkregen kankercellen remt asciminib specifiek de proliferatie van cellen met BCR::ABL1, met IC₅₀-waarden tussen 1 en 25 nanomolair. In cellen die zijn bewerkt voor expressie van het wild-type dan wel de mutante vorm T315I van BCR::ABL1 remt asciminib de celgroei, met gemiddelde IC₅₀-waarden van respectievelijk $0,61 \pm 0,21$ en $7,64 \pm 3,22$ nanomolair.

In muizen-xenotransplantatiemodellen van CML remde asciminib dosisafhankelijk de groei van tumoren met de wild-type of de mutante vorm T315I van BCR::ABL1, waarbij tumorregressie werd waargenomen bij doseringen boven respectievelijk 7,5 mg/kg of 30 mg/kg tweemaal daags.

Elektrocardiofysiologie

De behandeling met asciminib wordt in verband gebracht met een met blootstelling samenhangende verlenging van het QT-interval.

Het verband tussen de asciminibconcentratie en de geschatte gemiddelde verandering ten opzichte van baseline van het QT-interval met Fridericia-correctie ($\Delta QTcF$) werd geëvalueerd bij 239 patiënten met Ph⁺ CML of Ph⁺ acute lymfoblastaire leukemie (ALL) die asciminib kregen in doseringen variërend van 10 tot 280 mg tweemaal daags en 80 tot 200 mg eenmaal daags. De geschatte gemiddelde $\Delta QTcF$ bedroeg 3,35 ms (bovengrens van 90%-BI: 4,43 ms) voor asciminib 40 mg tweemaal daags, 3,64 ms (bovengrens van 90%-BI: 4,68 ms) voor de eenmaal daagse dosering van 80 mg en 5,37 ms (bovengrens van 90%-BI: 6,77 ms) voor de tweemaal daagse dosering van 200 mg (zie rubriek 4.4).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Nieuw gediagnosticeerde Ph⁺ CML-CP

De klinische werkzaamheid en veiligheid van asciminib bij de behandeling van patiënten met nieuw gediagnosticeerde Philadelphia-chromosoompositieve myeloïde leukemie in de chronische fase (Ph⁺ CML-CP) werden geëvalueerd in het multicenter, gerandomiseerde, actief gecontroleerde open-label fase III-onderzoek ASC4FIRST.

In dit onderzoek werden in totaal 405 patiënten in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar behandeling met ofwel asciminib ofwel een door de onderzoeker geselecteerde tyrosinekinaseremmer (IS-TKI). Op basis van de kenmerken en onderliggende ziekten van de patiënt selecteerde de onderzoeker voorafgaand aan de randomisatie de TKI (imatinib of een tweede generatie [2G] TKI) voor gebruik bij randomisatie naar de vergelijkingsgroep. De patiënten werden gestratificeerd volgens de risicogroep voor langetermijnoverleving (ELTS) van de "European Treatment and Outcome Study" (EUTOS) (laag, middelhoog, hoog) en de selectie van de TKI voorafgaand aan de randomisatie (imatinib- of 2G-TKI-stratum). De patiënten gingen door met de behandeling totdat onaanvaardbare toxiciteit of therapiefalen optrad.

De patiënten waren voor 36,8% vrouw en voor 63,2% man, met een mediane leeftijd van 51 jaar (bereik: 18 tot 86 jaar). Van de 405 patiënten was 23,5% 65 jaar of ouder, terwijl 6,2% 75 jaar of

ouder was. De patiënten waren Kaukasisch (53,8%), Aziatisch (44,4%), zwart (1%) en 0,7% onbekend. De demografische kenmerken binnen het imatinibstratum (N=203) en het 2G-TKI-stratum (N=202) waren als volgt:

- Mediane leeftijd: respectievelijk 55 jaar en 43 jaar;
- ELTS-hoogrisicogroep: respectievelijk 8,4% en 13,9%;
- Framingham-groep met een hoog risico op hart- en vaatziekten: respectievelijk 35,5% en 17,8%.

De demografische kenmerken waren evenwichtig verdeeld met betrekking tot asciminib en de IS-TKI's, en ook met betrekking tot de twee groepen binnen het imatinibstratum en het 2G-TKI-stratum.

Van de 405 patiënten kregen 200 asciminib en 201 IS-TKI's. Van de 201 patiënten die IS-TKI's kregen, werden 99 behandeld met imatinib, 49 met nilotinib, 42 met dasatinib en 11 met bosutinib. Vier patiënten kregen geen behandeling.

De mediane duur van de gerandomiseerde behandeling was 26,6 maanden (bereik: 0,16 tot 35,58 maanden) voor patiënten die asciminib kregen en 25 maanden (bereik: 0,3 tot 34,53 maanden) voor patiënten die IS-TKI's kregen. Na 96 weken werd 81,6% van de patiënten die asciminib kregen en 60,3% van de patiënten die IS-TKI's kregen nog steeds behandeld.

Resultaten

Het onderzoek had meerdere primaire doelstellingen waarbij er na 48 weken werd beoordeeld of er een majeure moleculaire respons (MMR) was bereikt. Bij de ene primaire doelstelling werd asciminib in vergelijking met IS-TKI's geëvalueerd. Bij de andere primaire doelstelling werd asciminib geëvalueerd in vergelijking met IS-TKI's binnen het imatinibstratum. Voor de belangrijkste secundaire doelstelling werd er na 96 weken geëvalueerd of er sprake was van een MMR voor asciminib in vergelijking met zowel de IS-TKI's als IS-TKI's binnen het imatinibstratum. Bij de andere secundaire doelstellingen werd er na 48 en 96 weken geëvalueerd of er sprake was van een MMR voor asciminib in vergelijking met de IS-TKI's binnen het 2G-TKI-stratum.

Tabel 3 bevat een overzicht van de belangrijkste werkzaamheidsresultaten uit het ASC4FIRST-onderzoek.

Tabel 3 Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde Ph+ CML-CP (ASC4FIRST)

Asciminib 80 mg eenmaal daags		IS-TKI's ¹ 100-400 mg eenmaal of tweemaal daags			Verschil (95%-BI) ²	p-waarde
		Alle patiënten (N=204)	Imatinib- stratum (N=102)	2G-TKI's- stratum (N=102)		
MMR % (95%-BI) na 48 weken						
Alle patiënten (N=201)	67,66 (60,72; 74,07)	49,02 (41,97; 56,10)			18,88 (9,59; 28,17)	<0,001 ³
Imatinibstratum (N=101)	69,31 (59,34; 78,10)		40,2 (30,61; 50,37)		29,55 (16,91; 42,18)	<0,001 ⁴
2G-TKI's- stratum (N=100)	66 (55,85; 75,18)			57,84 (47,66; 67,56)	8,17 (-5,14; 21,47)	Niet formeel onderzocht
MMR % (95%-BI) na 96 weken						
Alle patiënten (N=201)	74,13 (67,50; 80,03)	51,96 (44,87; 58,99)			22,42 (13,55; 31,29)	<0,001 ³
Imatinibstratum (N=101)	76,24 (66,74; 84,14)		47,06 (37,10; 57,20)		29,68 (17,57; 41,79)	<0,001 ⁴
2G-TKI's- stratum (N=100)	72 (62,13; 80,52)			56,86 (46,68; 66,63)	15,14 (2,32; 27,95)	Niet formeel onderzocht

Afkortingen: MMR, majeure moleculaire respons (BCR::ABL1IS ≤0,1%); IS-TKI's, door de onderzoeker geselecteerde tyrosinekinaseremmers; 2G-TKI's, tweedegeratie tyrosinekinaseremmers; PRS TKI, voorafgaand aan de randomisatie geselecteerde TKI.

¹ IS-TKI's zijn imatinib (400 mg eenmaal daags) en 2G-TKI's, d.w.z. nilotinib (300 mg tweemaal daags), dasatinib (100 mg eenmaal daags) of bosutinib (400 mg eenmaal daags).

² Geschat aan de hand van een gemeenschappelijk risicoverschil bij stratificatie volgens PRS TKI-groep en baseline ELTS-risicogroep.

³ Aangepaste p-waarde aan de hand van een eenzijdige Cochran-Mantel-Haenszel-toets bij stratificatie volgens PRS TKI-groep en baseline ELTS-risicogroep.

⁴ Aangepaste p-waarde aan de hand van een eenzijdige Cochran-Mantel-Haenszel-toets bij stratificatie volgens baseline ELTS-risicogroep.

De mediane tijd tot een MMR bij patiënten die werden behandeld met asciminib, IS-TKI's, IS-TKI's binnen het imatinibstratum en IS-TKI's binnen het 2G-TKI-stratum, was respectievelijk 24,3 weken (95%-BI: 24,1 tot 24,6 weken), 36,4 weken (95%-BI: 36,1 tot 48,6 weken), 48,6 weken (95%-BI: 36,0 tot 60,0 weken) en 36,1 weken (95%-BI: 24,4 tot 48,1 weken).

De MMR-percentages na 96 weken per ELTS-risicogroep bij patiënten die werden behandeld met asciminib, IS-TKI's, IS-TKI's binnen het imatinibstratum en IS-TKI's binnen het 2G-TKI-stratum, waren respectievelijk 80,3%, 64,8%, 62,5% en 67,2% voor laag risico; 66,1%, 35,1%, 23,3% en 48,2% voor middelhoog risico; 60,9%, 22,7%, 12,5% en 28,6% voor hoog risico.

Na 96 weken was de MR4.0 die werd bereikt bij patiënten die werden behandeld met asciminib, IS-TKI's, IS-TKI's binnen het imatinibstratum en IS-TKI's binnen het 2G-TKI-stratum respectievelijk 52,7%, 34,3%, 28,4% en 40,2%. Na 96 weken was de MR4.5 die werd bereikt bij patiënten die werden behandeld met asciminib, IS-TKI's, IS-TKI's binnen het imatinibstratum en IS-TKI's binnen het 2G-TKI-stratum respectievelijk 36,3%, 21,6%, 15,7% en 27,5%.

De hazardratio van de tijd tot stopzetting van de onderzoeksbehandeling vanwege bijwerkingen voor patiënten die behandeld werden met asciminib in vergelijking met 2G-TKI's en met asciminib in vergelijking met imatinib, was respectievelijk 0,46 (95%-BI: 0,215; 0,997) en 0,38 (95%-BI: 0,178; 0,818). De kans op stopzetting vanwege bijwerkingen tijdens de eerste 24 maanden van de behandeling was 5,5% (95%-BI: 2,9; 9,3), 13,1% (95%-BI: 7,4; 20,6) en 12,7% (95%-BI: 7,1; 20) voor patiënten die respectievelijk met asciminib, imatinib of 2G-TKI's werden behandeld.

Ph+ CML-CP die eerder met twee of meer TKI's zijn behandeld

ASCEMBL

De klinische werkzaamheid en veiligheid van asciminib bij de behandeling van patiënten met Ph+ CML-CP met therapiefalen of onverdraagbaarheid voor twee of meer tyrosinekinaseremmers werden geëvalueerd in het multicenter, gerandomiseerde, actief gecontroleerde open-label fase III-onderzoek ASCEMBL. De resistentie tegen de laatste TKI werd gedefinieerd als een van de volgende zaken: niet verkrijgen van een hematologische of cytogenetische respons na 3 maanden; BCR::ABL1 (op *International Scale*, IS) >10% na 6 maanden of later; >65% Ph+-metafasen na 6 maanden of >35% na 12 maanden of later; verlies van volledige hematologische respons (CHR), gedeeltelijke cytogenetische respons (PCyR), volledige cytogenetische respons (CCyR) of majeure moleculaire respons (MMR) ongeacht het tijdstip; nieuwe BCR::ABL1-mutaties die resistentie tegen het onderzochte geneesmiddel kunnen veroorzaken of klonale evolutie in Ph+-metafasen ongeacht het tijdstip. Intolerantie voor laatste TKI werd gedefinieerd als niet-hematologische toxiciteit zonder respons op optimale behandeling of als hematologische toxiciteit die zich opnieuw voordeed na dosisverlaging tot de laagste aanbevolen dosis.

In dit onderzoek werden in totaal 233 patiënten gerandomiseerd in een ratio van 2:1 en gestratificeerd naar status van de majeure cytogenetische respons (MCyR) bij baseline voor het krijgen van asciminib 40 mg tweemaal daags (N = 157) of 500 mg bosutinib eenmaal daags (N = 76). Patiënten met bekende aanwezigheid van T315I- en/of V299L-mutaties op enig tijdstip voorafgaand aan de inschrijving voor het onderzoek werden niet in ASCEMBL opgenomen. De patiënten gingen door met de behandeling totdat onaanvaardbare toxiciteit of therapiefalen plaatsvond.

Van de patiënten met Ph+ CML-CP die eerder met twee of meer TKI's waren behandeld, was 51,5% vrouw en 48,5% man, met een mediale leeftijd van 52 jaar (bereik: 19 tot 83 jaar). Van de 233 patiënten waren er 18,9% 65 jaar of ouder en 2,6% 75 jaar of ouder. De patiënten waren Kaukasisch (74,7%), Aziatisch (14,2%) en zwart (4,3%). Van de 233 patiënten had respectievelijk 80,7% en 18% een *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-prestatiestatus van 0 of 1. Patiënten die al eerder 2, 3, 4, 5 of meer TKI-lijnen hadden ontvangen, betroffen respectievelijk 48,1%, 31,3%, 14,6% en 6%.

De mediane duur van de gerandomiseerde behandeling bedroeg 156 weken (bereik: 0,1 tot 256,3 weken) voor patiënten die asciminib kregen en 30,5 weken (bereik: 1 tot 239,3 weken) voor patiënten die bosutinib kregen.

Resultaten

Het primaire eindpunt van het onderzoek was het percentage MMR na 24 weken en het belangrijkste secundaire eindpunt was het percentage MMR na 96 weken. MMR wordt gedefinieerd als een BCR::ABL1 IS-ratio $\leq 0,1\%$. Andere secundaire eindpunten waren het percentage CCyR na 24 en 96 weken, gedefinieerd als afwezigheid van Philadelphia-positieve metafasen in het beenmerg na onderzoek van ten minste 20 metafasen.

Tabel 4 bevat een overzicht van de belangrijkste resultaten voor de werkzaamheid uit het ASCEMBL-onderzoek.

Tabel 4 Werkzaamheidsresultaten bij Ph+ CML-CP-patiënten die eerder waren behandeld met twee of meer tyrosinekinaseremmers (ASCEMBL)

	Asciminib 40 mg tweemaal daags	Bosutinib 500 mg eenmaal daags	Vershil (95%-BI)¹	p-waarde
	N = 157	N = 76		
MMR % (95%-BI) na 24 weken	25,48 (18,87; 33,04)	13,16 (6,49; 22,87)	12,24 (2,19; 22,30)	0,029 ²
MMR % (95%-BI) na 96 weken	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 % (95%-BI) na 24 weken	40,78 (31,20; 50,90)	24,19 (14,22; 36,74)	17,30 (3,62; 30,99)	Niet formeel onderzocht
CCyR % (95%-BI) na 96 weken	39,81 (30,29; 49,92)	16,13 (8,02; 27,67)	23,87 (10,3; 37,43)	Niet formeel onderzocht

¹ Bij aanpassing voor status majeure cytogenetische respons bij baseline
² Cochran-Mantel-Haenszel tweezijdige test gestratificeerd op status majeure cytogenetische respons bij baseline
³ CCyR-analyse gebaseerd op patiënten niet in CCyR bij baseline

De primaire en belangrijkste secundaire eindpunten waren de enigen die formeel werden getest op statistische significantie volgens het protocol.

In ASCEMBL werden bij baseline bij 12,7% van de patiënten behandeld met asciminib en bij 13,2% van de patiënten die bosutinib kregen een of meer BCR::ABL1-mutaties gedetecteerd. Van de patiënten die asciminib kregen met of zonder BCR::ABL1-mutatie bij baseline werd bij respectievelijk 35,3% en 24,8% na 24 weken MMR waargenomen. Van de patiënten die bosutinib kregen met of zonder mutatie bij de baseline werd bij respectievelijk 25% en 11,1% na 24 weken MMR waargenomen. Het MMR-percentages na 24 weken bij patiënten voor wie de gerandomiseerde behandeling de derde, vierde, vijfde of nog latere TKI-lijn vormde, bedroeg respectievelijk 29,3%, 25% en 16,1% voor patiënten behandeld met asciminib en 20%, 13,8% en 0% voor patiënten die bosutinib kregen.

De Kaplan-Meier geschatte proportie van patiënten die asciminib kregen met behoud van MMR gedurende ten minste 120 weken bedroeg 97% (95%-BI: 88,6; 99,2).

ASC4OPT

De klinische werkzaamheid en veiligheid van asciminib 40 mg tweemaal daags en 80 mg eenmaal daags bij Ph+ CML-CP-patiënten die eerder waren behandeld met twee of meer TKI's werden geëvalueerd in een multicenter, open-label fase III, behandelingsoptimalisatieonderzoek A2302 (ASC4OPT). In dit onderzoek werden in totaal 169 patiënten in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar ofwel 40 mg tweemaal daags (n = 85) ofwel 80 mg eenmaal daags (n = 84). De primaire doelstelling was om de totale MMR van asciminib na 48 weken te schatten. De resultaten worden weergegeven in tabel 5.

Tabel 5 Werkzaamheidsresultaten bij Ph+ CML-CP-patiënten die eerder waren behandeld met twee of meer tyrosinekinaseremmers (ASC4OPT)

	Asciminib 40 mg tweemaal daags en 80 mg eenmaal daags	Asciminib 40 mg tweemaal daags	Asciminib 80 mg eenmaal daags	Vershil (95%-BI)²	p-waarde
	N = 169	N = 85	N = 84		
MMR % (95%-BI) ¹ na 48 weken	38,46 (31,09; 46,24)	42,35 (31,70; 53,55)	34,52 (24,48; 45,69)	-7,83 (-22,45; 6,79)	Niet formeel getest

¹ Clopper-Pearson 95%-BI voor responspercentages
² Unstratified Wald 95%-BI

Ph+ CML-CP met de T315I-mutatie bij patiënten die resistent zijn tegen, intolerant zijn voor of niet in aanmerking komen voor ponatinib

De klinische werkzaamheid en veiligheid van asciminib bij de behandeling van patiënten met Ph+ CML-CP met de T315I-mutatie werden beoordeeld in het *first-in-human*, multicenter, open-label fase I-onderzoek X2101.

In dit onderzoek werden patiënten met Ph+ CML-CP met de T315I-mutatie opgenomen die asciminib in verschillende doseringen kregen. Patiënten (N=48) met Ph+ CML-CP met de T315I-mutatie kregen asciminib in een dosering van 200 mg tweemaal daags. Van deze 48 patiënten waren 29 patiënten eerder behandeld met ponatinib en 19 patiënten waren niet eerder met ponatinib behandeld. De patiënten gingen door met de behandeling totdat onaanvaardbare toxiciteit of therapiefalen optrad.

Van de patiënten met Ph+ CML-CP met de T315I-mutatie die asciminib in een dosering van 200 mg tweemaal daags kregen (N=48), was 77,1% man en 22,9% vrouw, met een mediane leeftijd van 57 jaar (bereik: 26 tot 86 jaar). Van deze 48 patiënten was 33,3% 65 jaar of ouder, terwijl 8,3% 75 jaar of ouder was. De patiënten waren Kaukasisch (47,9%), Aziatisch (25%) en zwart (2,1%).

Vijfenzeventig procent en 25% had een ECOG-prestatiestatus van respectievelijk 0 of 1. Percentages patiënten die eerder 1, 2, 3, 4 en 5 of meer eerdere lijnen met TKI's hadden gekregen, waren respectievelijk 16,7%, 31,3%, 35,4%, 14,6% en 2,1%. De mediane duur van de behandeling was 181,7 weken (bereik: 2 tot 312 weken).

Resultaten

Majeure moleculaire respons (MMR) wordt gedefinieerd als BCR::ABL1 IS-ratio $\leq 0,1\%$. Het MMR-percentage van de evalueerbare patiënten (N=45) die werden behandeld met asciminib na 24 weken was 30,8% (90%-BI: 16,3%; 48,7%) voor de patiënten die eerder werden behandeld met ponatinib (N=26). MMR na 96 weken werd bereikt bij 34,6% van de patiënten die eerder werden behandeld met ponatinib.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Scemblix in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met CML (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Asciminib wordt snel geabsorbeerd, waarbij de mediane tijd tot de maximale plasmaconcentratie (T_{max}) 2 tot 3 uur na orale toediening wordt bereikt, ongeacht de dosis. Het geometrisch gemiddelde (geoCV%) van C_{max} , AUC_{tau} en C_{min} in steady state is respectievelijk 793 ng/ml (49%), 5.262 ng*u/ml (48%) en 263 ng/ml (68%) na toediening van asciminib 40 mg tweemaal daags. Het geometrisch

gemiddelde (geoCV%) van C_{max} , AUC_{tau} en C_{min} in steady state is respectievelijk 1.781 ng/ml (23%), 15.112 ng*u/ml (28%) en 193 ng/ml (40%) na toediening van asciminib 80 mg eenmaal daags. Het geometrisch gemiddelde (geoCV%) van de C_{max} , AUC_{tau} en C_{min} in steady state is respectievelijk 5.642 ng/ml (40%), 37.547 ng*u/ml (41%) en 2.715 ng/ml (58%), na toediening van asciminib in de dosering van 200 mg tweemaal daags. Fysiologisch gebaseerde farmacokinetische (PBPK-) modellen voorspellen een asciminib-absorptie van circa 100% en een biologische beschikbaarheid van circa 73%.

De biologische beschikbaarheid van asciminib kan afnemen bij gelijktijdige toediening van orale geneesmiddelen met de hulpstof hydroxypropyl- β -cyclodextrine. Bij gezonde proefpersonen verlaagde toediening van meerdere doses van een orale oplossing van itraconazol met hydroxypropyl- β -cyclodextrine met in totaal 8 g per dosis gelijktijdig met een dosis asciminib van 40 mg de AUC_{inf} van asciminib met 40,2%.

Effect van voedsel

Het eten van voedsel verlaagt de biologische beschikbaarheid van asciminib, waarbij een maaltijd met veel vet een grotere invloed op de farmacokinetiek van asciminib heeft dan een maaltijd met weinig vet. De AUC van asciminib neemt, vergeleken met de nuchtere toestand met 62,3% af bij een vetrijke maaltijd en met 30% bij een vetarme maaltijd (zie rubriek 4.2).

Distributie

Op grond van farmacokinetisch populatieonderzoek was het schijnbare verdelingsvolume in steady state van asciminib 111 liter. Op basis van *in-vitro*-gegevens wordt asciminib voornamelijk verdeeld in plasma, met een gemiddelde bloed-plasmaverhouding van 0,58 ongeacht de dosis. Asciminib bindt zich voor 97,3% aan menselijke plasma-eiwitten, ongeacht de dosis.

Biotransformatie

Asciminib wordt voornamelijk gemetaboliseerd via CYP3A4-gemedieerde oxidatie en UGT2B7- en UGT2B17-gemedieerde glucuronidatie. Asciminib is de primaire circulerende component in plasma (92,7% van de toegediende dosis).

Eliminatie

Asciminib wordt voornamelijk geëlimineerd via fecale excretie, met een kleine bijdrage van de renale route. Na orale toediening van een eenmalige dosis van 80 mg van [^{14}C]-gelabeld asciminib werd 80% en 11% van de asciminibdosis teruggevonden in respectievelijk de feces en in de urine van gezonde proefpersonen. Fecale eliminatie van onveranderd asciminib is goed voor 56,7% van de toegediende dosis.

Asciminib wordt geëlimineerd door galsecretie via borstkankerresistentie-eiwit (BCRP).

Op grond van farmacokinetisch populatieonderzoek bedraagt de orale totale klaring (CL/F) van asciminib 7 l/uur bij een totale dagelijkse dosering van 80 mg. De eliminatiehalfwaardetijd van asciminib is tussen 7 en 15 uur bij een totale dagelijkse dosering van 80 mg.

Lineariteit/non-lineariteit

Asciminib vertoont een lichte, voor de dosis iets overproportionele verhoging in de steady-state blootstelling (AUC en C_{max}) binnen het dosisbereik van 10 tot 200 mg een- of tweemaal daags toegediend.

De geometrische gemiddelde accumulatieverhouding is ongeveer 2-voudig. De steady-state-toestand wordt bij de dosering van 40 mg tweemaal daags binnen 3 dagen bereikt.

Evaluatie van het verband tussen blootstelling en respons voor 40 mg tweemaal daags en 80 mg eenmaal daags doseringsschema

Volgens blootstelling-responsmodellering uit onderzoek A2302 (ASC4OPT) bij patiënten met Ph+ CML-CP die eerder behandeld waren met twee of meer TKI's, werd een 3% numeriek hoger MMR-percentage op week 48 voorspeld voor het doseringsschema van 40 mg tweemaal daags (42,6% [95%-BI: 38,4; 46]) vergeleken met 80 mg eenmaal daags (39,6% [95%-BI: 35,4;43]) (zie rubriek 4.4 en 5.1).

In-vitro-evaluatie van mogelijkheid van interacties met andere geneesmiddelen

Asciminib wordt gemetaboliseerd via verschillende routes, waaronder de CYP3A4-, UGT2B7- en UGT2B17-enzymen en via de gal uitgescheiden door het transporteiwit BCRP. Geneesmiddelen die de CYP3A4-, UGT- en BCRP-routes remmen of induceren, kunnen de blootstelling aan asciminib veranderen.

CYP450- en UGT-enzymen

In vitro remt asciminib CYP3A4/5, CYP2C9 en UGT1A1 omkeerbaar bij de plasmaconcentraties die worden verkregen bij een dosering van 40 mg tweemaal daags. Asciminib kan de blootstelling verhogen van geneesmiddelen die substraten zijn van CYP3A4/5 en CYP2C9 (zie rubriek 4.5). Daarbij komt dat asciminib CYP2C8 en CYP2C19 omkeerbaar remt in plasmaconcentraties die worden bereikt met de dosering van 200 mg tweemaal daags.

Transporteiwitten

Asciminib is een substraat van BCRP en P-gp.

Asciminib remt BCRP, P-gp, OATP1B en OCT1 met Ki-waarden van respectievelijk 24, 22, 2 en 3 micromolair. Op basis van PBPk-modellen kan asciminib de blootstelling verhogen van geneesmiddelen die substraten zijn van P-gp en BCRP transporters. Op dit moment is de klinische relevantie van de interactie met OCT1 met asciminib bij de dosering van 200 mg tweemaal daags onbekend.

Bijzondere patiëntengroepen

Geslacht, ras, lichaamsgewicht

Geslacht, ras en lichaamsgewicht hebben in geen enkele klinisch relevante mate invloed op de systemische blootstelling aan asciminib.

Verminderde nierfunctie

Er is een specifiek onderzoek naar verminderde nierfunctie uitgevoerd onder 6 proefpersonen met een normale nierfunctie (absolute glomerulaire filtratiesnelheid [aGFR] ≥ 90 ml/min) en 8 proefpersonen met een ernstig verminderde nierfunctie die geen dialyse vereiste (aGFR 15 tot 30 ml/min). Na orale toediening van een eenmalige dosis asciminib van 40 mg namen de AUC_{inf} en C_{max} van asciminib met respectievelijk 56% en 8% toe bij proefpersonen met een ernstig verminderde nierfunctie, vergeleken met proefpersonen met een normale nierfunctie (zie rubriek 4.2 en 4.4). Farmacokinetische populatiemodellen wijzen op een toename van de mediane AUC_{0-24h} van asciminib in steady state met 11,5% bij proefpersonen met een licht tot matig verminderde nierfunctie, vergeleken met proefpersonen met een normale nierfunctie.

Verminderde leverfunctie

Er is een specifiek onderzoek naar verminderde leverfunctie uitgevoerd onder groepen van 8 proefpersonen met respectievelijk een normale leverfunctie, een licht verminderde leverfunctie (Child-Pugh A score 5-6), een matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh B score 7-9) of een ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh C score 10-15). Na orale toediening van een eenmalige dosis asciminib van 40 mg nam de AUC_{inf} van asciminib toe met 22%, 3% en 66% bij proefpersonen met respectievelijk een licht, matig en ernstig verminderde leverfunctie, vergeleken met proefpersonen met normale leverfunctie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Veiligheidsfarmacologie

Bij *in-vivo*-onderzoek naar de veiligheid voor het hart bij honden werden gematigde cardiovasculaire effecten (versnelde hartslag, verlaagde systolische druk, verlaagde gemiddelde arteriële druk en verlaagde arteriële polsdruk) waargenomen, waarschijnlijk bij AUC-blootstellingen die 12 keer, 8 keer of 1,7 keer hoger waren dan deze bereikt bij patiënten bij de aanbevolen dosering (AD) van respectievelijk 40 mg tweemaal daags, 80 mg eenmaal daags of 200 mg tweemaal daags.

Toxiciteit bij herhaalde dosering

Pancreaseffecten (verhogingen van serumamylase en lipase, laesies van acinaire cellen) traden op bij honden bij een AUC-blootstelling die lager was dan deze bereikt bij patiënten met een AD van 40 mg tweemaal daags, 80 mg eenmaal daags of 200 mg tweemaal daags. Er werd een trend naar herstel waargenomen.

Verhogingen van leverenzymen en/of bilirubine werden waargenomen bij ratten, honden en apen. Histopathologische hepatische veranderingen (centrilobulaire hepatocythypertrofie, lichte galganghyperplasie, toegenomen necrose van individuele hepatocyten en diffuse hepatocellulaire hypertrofie) werden waargenomen bij ratten en apen. Deze veranderingen traden op bij AUC-blootstellingen die gelijkwaardig waren aan (ratten) of 8 tot 18 keer (honden en apen) hoger waren dan de blootstellingen die werden bereikt bij patiënten bij de AD van 40 mg tweemaal daags of 80 mg eenmaal daags. AUC-blootstellingen waren lager (ratten), gelijk aan (honden) of ongeveer 2 keer hoger (apen) dan de blootstellingen die werden bereikt bij patiënten bij de AD van 200 mg tweemaal daags. Deze veranderingen waren volledig omkeerbaar.

Effecten op het hematopoëtische systeem (vermindering van de rode bloedcelmassa, toegenomen milt- of beenmergpigment en toegenomen reticulocyten) waren consistent met een lichte en regeneratieve, extravasculaire, hemolytische anemie bij alle soorten. Deze veranderingen traden op bij AUC-blootstellingen die gelijkwaardig waren aan (ratten) of 8 tot 14 keer (honden en apen) hoger waren dan de blootstellingen die werden bereikt bij patiënten bij de AD van 40 mg tweemaal daags of 80 mg eenmaal daags. AUC-blootstellingen waren lager (ratten), gelijk aan (honden) of ongeveer 2 keer hoger (apen) dan de blootstellingen die werden bereikt bij patiënten bij de AD van 200 mg tweemaal daags. Deze veranderingen waren volledig omkeerbaar.

Minimale mucosa-hypertrofie/hyperplasie (toename in de dikte van mucosa met vaak verlenging van villi) werd waargenomen in het duodenum van ratten bij een AUC-blootstelling die 30 of 22 keer hoger was dan de blootstelling die werd bereikt bij patiënten bij de AD van respectievelijk 40 mg tweemaal daags of 80 mg eenmaal daags. AUC-blootstellingen waren 4 keer hoger dan de blootstellingen die werden bereikt bij patiënten bij de AD van 200 mg tweemaal daags. Deze verandering was geheel omkeerbaar.

Minimale of lichte hypertrofie van de bijnier en licht tot gematigd verminderde vacuolatie in de zona fasciculata deed zich voor bij AUC-blootstellingen gelijkwaardig aan (apen) of 19 keer hoger waren dan (ratten) de blootstellingen die werden bereikt bij patiënten bij de AD van 40 mg tweemaal daags of bij AUC-blootstellingen die gelijkwaardig waren aan (apen) of 13 keer hoger waren dan (ratten) de blootstellingen die werden bereikt bij patiënten bij de AD van 80 mg eenmaal daags. AUC-blootstellingen waren lager (apen) of 2 keer hoger (ratten) dan de blootstellingen die werden bereikt bij patiënten bij de AD van 200 mg tweemaal daags. Deze veranderingen waren volledig omkeerbaar.

Carcinogeniteit en mutageniteit

Asciminib vertoonde geen mutageen, clastogeen of aneugeen potentieel *in vitro* of *in vivo*.

In een 2 jaar durend carcinogeniteitsonderzoek bij ratten werden niet-neoplastische proliferatieve veranderingen waargenomen bij vrouwelijke dieren bestaande uit ovariële Sertoli-celhyperplasie bij doseringen gelijk aan of hoger dan 30 mg/kg/dag. Goedaardige Sertoli-celtumoren in de eierstokken werden waargenomen bij vrouwelijke ratten bij de hoogste dosering van 66 mg/kg/dag. De AUC-blootstellingen aan asciminib bij vrouwelijke ratten bij 66 mg/kg/dag waren over het algemeen 8 of 5 keer hoger dan blootstellingen die bij patiënten worden bereikt bij de AD van respectievelijk 40 mg tweemaal daags of 80 mg eenmaal daags, en gelijk aan de blootstellingen die werden bereikt bij patiënten bij de AD van 200 mg tweemaal daags.

De klinische relevantie van deze bevindingen is momenteel onbekend.

Reproductietoxiciteit

In onderzoeken naar de voortplanting bij zwangere ratten en konijnen werd aangetoond dat orale toediening van asciminib tijdens de organogenese embryotoxiciteit, foetotoxiciteit en teratogeniteit induceerde.

In onderzoeken naar de embryo-foetale ontwikkeling werden bij ratten een lichte toename van foetale malformaties (anasarca en malformaties van het hart) en toename van viscerale en skeletale varianten waargenomen. Bij konijnen werden een toegenomen incidentie van resorpties als indicatie van embryo-foetale sterfte en een lage incidentie van cardiale malformaties als indicatie van teratogeniteit waargenomen. Bij ratten was de AUC-blootstelling bij een foetale 'no observed adverse effect level' (NOAEL) van 25 mg/kg/dag gelijkwaardig aan of lager dan die welke werd bereikt bij patiënten bij de AD van respectievelijk 40 mg tweemaal daags of 80 mg eenmaal daags, en lager dan de blootstelling die werd bereikt bij patiënten bij de AD van 200 mg tweemaal daags. Bij konijnen was de AUC-blootstelling bij een foetale NOAEL van 15 mg/kg/dag gelijkwaardig aan of lager dan die welke werd bereikt bij patiënten bij de AD van respectievelijk 40 mg tweemaal daags of 80 mg eenmaal daags, en lager dan de blootstelling die werd bereikt bij patiënten bij de AD van 200 mg tweemaal daags.

Bij het onderzoek naar de vruchtbaarheid bij ratten had asciminib geen invloed op de reproductiefuncties bij mannelijke en vrouwelijke ratten. Er werd een licht effect op de mannelijke zaadcelmotiliteit en het aantal zaadcellen waargenomen bij doseringen van 200 mg/kg/dag, waarschijnlijk bij AUC-blootstelling die 19, 13 of 2 keer hoger was dan de blootstelling die werd bereikt bij patiënten bij de AD van respectievelijk 40 mg tweemaal daags, 80 mg eenmaal daags of 200 mg tweemaal daags.

Een pre- en postnataal ontwikkelingstoxiciteitonderzoek werd niet uitgevoerd.

Fototoxiciteit

Bij muizen vertoonde asciminib van de dosisafhankelijke fototoxische effecten vanaf 200 mg/kg/dag. Bij een NOAEL van 60 mg/kg/dag was de op de C_{max} in plasma gebaseerde blootstelling 15, 6 of 2 keer hoger dan de blootstelling bij patiënten bij de AD van respectievelijk 40 mg tweemaal daags, 80 mg eenmaal daags of 200 mg tweemaal daags.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Scemblix 20 mg, 40 mg en 100 mg filmomhulde tabletten

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose (E 460i)
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Croscarmellose-natrium (E 468)

Polyvinylalcohol (E 1203)
Titaandioxide (E 171)
Magnesiumstearaat
Talk (E 553b)
Colloïdaal siliciumdioxide
Lecithine (E 322)
Xanthaangom (E 415)
IJzeroxide rood (E 172)

Alleen Scemblix 20 mg filmomhulde tabletten

IJzeroxide geel (E 172)

Alleen Scemblix 40 mg en 100 mg filmomhulde tabletten

IJzeroxide zwart (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Scemblix 20 mg en 40 mg filmomhulde tabletten

3 jaar.

Scemblix 100 mg filmomhulde tabletten

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Scemblix wordt geleverd in PCTFE/PVC/alu (20 mg en 40 mg filmomhulde tabletten) of PA/alu/PVC/alu (100 mg filmomhulde tabletten)-blisterverpakkingen met 10 filmomhulde tabletten.

De volgende verpakkingsgrootten zijn te verkrijgen:

Scemblix 20 mg filmomhulde tabletten

Verpakkingen met 20 of 60 filmomhulde tabletten.

Scemblix 40 mg filmomhulde tabletten

Verpakkingen met 20 of 60 filmomhulde tabletten.

Multiverpakkingen met 180 (3 verpakkingen van 60) filmomhulde tabletten.

Scemblix 100 mg filmomhulde tabletten

Verpakkingen met 60 of 120 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1670/001-007

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

25 augustus 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

23 april 2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.