

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Scemblix 20 mg filmomhulde tabletten  
Scemblix 40 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.

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.

## 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<sup>+</sup> CML-CP) die eerder al zijn behandeld met twee of meer tyrosinekinaseremmers (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

De aanbevolen dosis is 40 mg tweemaal daags, met tussenperiodes van circa 12 uur.

### Gemiste dosis

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

De startdosis is 40 mg tweemaal daags, terwijl de gereduceerde dosis 20 mg tweemaal daags is. De dosis 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 dosis van 20 mg tweemaal daags niet kunnen verdragen.

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

<b>Bijwerking</b>	<b>Dosisaanpassing</b>
<b>Trombocytopenie en/of neutropenie</b>	
ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l en/of PLT < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Asciminib staken tot hersteld met ANC ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l en/of PLT ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l. Indien hersteld: <ul style="list-style-type: none"><li>• binnen 2 weken: hervatten met startdosis.</li><li>• na meer dan 2 weken: hervatten met verlaagde dosis.</li></ul> Bij recidiverende ernstige trombocytopenie en/of neutropenie asciminib staken tot hersteld met ANC ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l en PLT ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l, en dan hervatten met verlaagde dosis.
<b>Asymptomatische amylase- en/of lipaseverhoging</b>	
Verhoging > 2,0 x ULN	Asciminib staken tot hersteld met < 1,5 x ULN. <ul style="list-style-type: none"><li>• Indien hersteld: hervatten met verlaagde dosis. Permanent staken als voorvallen ook bij verlaagde dosis optreden.</li><li>• Indien niet hersteld: permanent staken. Diagnostisch onderzoek verrichten om pancreatitis uit te sluiten.</li></ul>
<b>Niet-hematologische bijwerkingen</b>	
Bijwerkingen van graad 3 of hoger <sup>1</sup>	Asciminib staken tot hersteld tot graad 1 of lager. <ul style="list-style-type: none"><li>• Indien hersteld: hervatten met verlaagde dosis.</li><li>• Indien niet hersteld: permanent staken.</li></ul>

ANC: absoluut aantal neutrofielen; PLT: plaatjes; ULN: bovengrens van normaal  
<sup>1</sup>Gebaseerd op de *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE) v 4.03.

### Bijzondere patiëntengroepen

#### Ouderen

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

#### Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht, matig of ernstig gestoorde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

### *Verminderde leverfunctie*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht, matig of ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubriek 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, fijngemaakt 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**

### 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 dosis 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 dosis 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.

Bij het toedienen van asciminib bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met bekend risico op *torsades de pointes* is voorzichtigheid geboden (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.

### 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 en geneesmiddelen met bekend risico op *torsades de pointes* met inbegrip van, maar niet beperkt tot, bepridil, chloroquine, claritromycine, halofantrine, haloperidol, methadon, moxifloxacin of pimozone (zie rubriek 5.1).

### 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%.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van asciminib 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<sub>inf</sub> en C<sub>max</sub> van midazolam met respectievelijk 28% en 11%.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van asciminib 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 dosis 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<sub>inf</sub> en C<sub>max</sub> van S-warfarine met respectievelijk 41% en 8%.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van asciminib 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.

OATP1B, BCRP-substraten of substraten van beide transporteiwitten

Op basis van PBPK-modellering moet voorzichtigheid worden geboden tijdens gelijktijdige toediening van asciminib met substraten van OATP1B, BCRP of beide transporters, waaronder, maar niet beperkt tot sulfasalazine, methotrexaat, pravastatine, atorvastatine, pitavastatine, rosuvastatine en simvastatine. Er is geen klinisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd.

#### **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/metabolieten 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

De meest voorkomende bijwerkingen onafhankelijk van graad (incidentie  $\geq 20\%$ ) bij patiënten die asciminib kregen, waren skeletspierstelselpijn (37,1%), bovensteluchtweginfecties (28,1%), trombocytopenie (27,5%), vermoeidheid (27,2%), hoofdpijn (24,2%), artralgie (21,6%), verhoogde pancreatische enzymen (21,3%), buikpijn (21,3%), diarree (20,5%) en misselijkheid (20,2%).

De meest voorkomende bijwerkingen  $\geq$  graad 3 (incidentie  $\geq 5\%$ ) bij patiënten die asciminib kregen, waren trombocytopenie (18,5%), neutropenie (15,7%), verhoogde pancreatische enzymen (12,4%), hypertensie (8,7%) en anemie (5,3%).

Ernstige bijwerkingen kwamen voor bij 12,4% van de patiënten die asciminib kregen. De meest frequente ernstige bijwerkingen (incidentie  $\geq 1\%$ ) waren pleurale effusie (2,5%), ondersteluchtweginfecties (2,2%), trombocytopenie (1,7%), pyrexie (1,4%), pancreatitis (1,1%), niet-cardiale pijn op de borst (1,1%) en braken (1,1%).

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Het algehele veiligheidsprofiel van asciminib is geëvalueerd bij 356 patiënten met Ph+ CML in de chronische fase (CP) en acceleratiefase (AP) in het fase III-hoofdonderzoek A2301 (ASCEMBL) en het fase I-onderzoek X2101. In ASCEMBL kregen de patiënten asciminib als monotherapie in een dosis van 40 mg tweemaal daags. In X2101 kregen de patiënten asciminib als monotherapie in doses van 10 tot 200 mg tweemaal daags en 80 tot 200 mg eenmaal daags. In de gepoolde dataset bedroeg de mediane duur van blootstelling aan asciminib 116 weken (bereik: 0,1 tot 342 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 <sup>1</sup>
	Vaak	Onderste-luchtweginfectie <sup>2</sup> , influenza
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Trombocytopenie <sup>3</sup> , neutropenie <sup>4</sup> , anemie <sup>5</sup>
	Soms	Febriele neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Dyslipidemie <sup>6</sup>
	Vaak	Verminderde eetlust, hyperglycemie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
Oogaandoeningen	Vaak	Droog oog, gezichtsvermogen wazig
Hartaandoeningen	Vaak	Hartkloppingen
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypertensie <sup>7</sup>
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Hoesten
	Vaak	Pleurale effusie, dyspneu, niet-cardiale pijn op de borst
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Pancreatische enzymen verhoogd <sup>8</sup> , braken, diarree, nausea, buikpijn <sup>9</sup>
	Vaak	Pancreatitis <sup>10</sup>
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak	Leverenzym verhoogd <sup>11</sup>
	Vaak	Bloed bilirubine verhoogd <sup>12</sup>
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Rash <sup>13</sup>
	Vaak	Urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Skeletspierstelselpijn <sup>14</sup> , artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid <sup>15</sup> , pruritus
	Vaak	Pyrexie <sup>16</sup> , oedeem <sup>17</sup>
Onderzoeken	Vaak	Bloed creatinefosfokinase verhoogd
	Soms	Elektrocardiogram QT verlengd

<sup>1</sup> Bovenste-luchtweginfectie omvat: bovenste-luchtweginfectie, nasofaryngitis, faryngitis en rhinitis.  
<sup>2</sup> Onderste-luchtweginfecties omvatten: pneumonie, bronchitis en tracheobronchitis.  
<sup>3</sup> Trombocytopenie omvat: trombocytopenie en plaatjestelling verlaagd.  
<sup>4</sup> Neutropenie omvat: neutropenie en neutrofielentelling verlaagd.  
<sup>5</sup> Anemie omvat: anemie, hemoglobine verlaagd en normocytische anemie.  
<sup>6</sup> Dyslipidemie omvat: hypertriglyceridemie, bloedcholesterol verhoogd, hypercholesterolemie, bloedtriglyceriden verhoogd, hyperlipidemie en dyslipidemie.  
<sup>7</sup> Hypertensie omvat: hypertensie en bloeddruk verhoogd.  
<sup>8</sup> Pancreatische enzymen verhoogd omvat: lipase verhoogd, amylase verhoogd en hyperlipasemie.  
<sup>9</sup> Buikpijn omvat: buikpijn en bovenbuikpijn.  
<sup>10</sup> Pancreatitis omvat: pancreatitis en pancreatitis acuut.  
<sup>11</sup> Leverenzymen verhoogd omvat: alanine-aminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, gamma-glutamyltransferase verhoogd en transaminasen verhoogd.  
<sup>12</sup> Bloed bilirubine verhoogd omvat: bloed bilirubine verhoogd, bilirubine geconjugeerd verhoogd en hyperbilirubinemie.  
<sup>13</sup> Rash omvat: rash en rash maculo-papulair.  
<sup>14</sup> Skeletspierstelselpijn omvat: pijn in extremiteit, rugpijn, myalgie, botpijn, skeletspierstelselpijn, nekpijn, skeletspierstelsel borstpijn en skeletspierongemak.  
<sup>15</sup> Vermoeidheid omvat: vermoeidheid en asthenie.  
<sup>16</sup> Pyrexie omvat: pyrexie en lichaamstemperatuur verhoogd.  
<sup>17</sup> Oedeem omvat: oedeem en oedeem perifeer.

## Beschrijving van enkele specifieke bijwerkingen

### Myelosuppressie

Trombocytopenie deed zich voor bij 27,5% van de patiënten die asciminib kregen, met reacties van graad 3 en 4 gemeld bij respectievelijk 6,7% en 11,8% van de patiënten. Bij de patiënten met trombocytopenie  $\geq$  graad 3 bedroeg de mediane tijd tot het eerste optreden van de reacties 6 weken (bereik: 0,14 tot 64 weken), met een mediane duur van optredende reacties van 1,71 weken (95%-BI, bereik: 1,43 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.

Neutropenie deed zich voor bij 19,4% van de patiënten die asciminib kregen, met reacties van graad 3 en 4 gemeld bij respectievelijk 7,3% en 8,4% van de patiënten. Bij de patiënten met neutropenie  $\geq$  graad 3 bedroeg de mediane tijd tot het eerste optreden van de reacties 6 weken (bereik: 0,14 tot 180 weken), met een mediane duur van optredende reacties van 1,79 weken (95%-BI, bereik: 1,29 tot 2 weken). 1,1% van de patiënten die asciminib kregen staakten de behandeling permanent vanwege neutropenie, terwijl de behandeling met asciminib bij 9,6% 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 5,3% van de patiënten. Bij de patiënten met anemie  $\geq$  graad 3 bedroeg de mediane tijd tot het eerste optreden van de reacties 30 weken (bereik: 0,4 tot 207 weken), met een mediane duur van optredende reacties van 0,9 weken (95%-BI, bereik: 0,43 tot 2,14 weken). Asciminib werd bij 0,6% van de patiënten tijdelijk opgeschort vanwege de bijwerking.

### Pancreastoxiciteit

Pancreatitis deed zich voor bij 2,5% van de patiënten die asciminib kregen, met reacties van graad 3 bij 1,1% van de patiënten. Al deze reacties deden zich voor in het fase I-onderzoek (X2101). 0,6% 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 21,3% van de patiënten die asciminib kregen, met reacties van graad 3 en 4 bij respectievelijk 10,1% en 2,2% van de patiënten. Van de patiënten met verhoogde pancreatische enzymen werd het gebruik van asciminib bij 2,2% vanwege de bijwerking permanent gestaakt.

### Verlenging van de QT-tijd

Verlenging van de QT-tijd op het electrocardiogram deed zich voor bij 0,8% 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 18,5% van de patiënten die asciminib kregen, met reacties van graad 3 en 4 gemeld bij respectievelijk 8,4% en 0,3% van de patiënten. Bij de patiënten met hypertensie  $\geq$  graad 3 bedroeg de mediane tijd tot het eerste optreden van de reacties 14 weken (bereik: 0,1 tot 156 weken). Asciminib werd bij 0,8% van de patiënten tijdelijk opgeschort vanwege de bijwerking.

### Laboratoriumafwijkingen

Verlaging van de fosfaatwaarden deed zich als laboratoriumafwijking voor bij 17,9% (alle graden) en 6,4% (graad 3/4) van de 156 patiënten die asciminib 40 mg tweemaal daags kregen.

### 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](http://www.lareb.nl).



## 4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken is asciminib toegediend in doses 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 IC<sub>50</sub>-waarden onder 3 nanomolair. In van patiënten verkregen kankercellen remt asciminib specifiek de proliferatie van cellen met BCR::ABL1, met IC<sub>50</sub>-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 IC<sub>50</sub>-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 doses 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<sup>+</sup> CML of Ph<sup>+</sup> acute lymfoblastaire leukemie (ALL) die asciminib kregen in doses 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. Zie rubriek 4.4.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### Ph<sup>+</sup> CML-CP

De klinische werkzaamheid en veiligheid van asciminib bij de behandeling van patiënten met Philadelphia-chromosoompositieve myeloïde leukemie in de chronische fase (Ph<sup>+</sup> CML-CP) met therapiefalen of onverdraagbaarheid voor twee of meer tyrosinekinaseremmers werden geëvalueerd in het multicenter, gerandomiseerde, actief gecontroleerde open-label fase III-onderzoek ASCSEMBL. 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<sup>+</sup>-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 belangrijke moleculaire respons (*major molecular response*, MMR) ongeacht het tijdstip; nieuwe BCR::ABL1-mutaties die resistentie tegen het onderzochte geneesmiddel kunnen veroorzaken of klonale evolutie in Ph<sup>+</sup>-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 belangrijke 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 ASCSEMBL opgenomen. De patiënten gingen door met de behandeling totdat onaanvaardbare toxiciteit of therapiefalen plaatsvond.

Van de patiënten met Ph<sup>+</sup> CML-CP 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 103 weken (bereik: 0,1 tot 201 weken) voor patiënten die asciminib kregen en 31 weken (bereik: 1 tot 188 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 3 bevat een overzicht van de belangrijkste resultaten voor de werkzaamheid uit het ASCSEMBL-onderzoek.

**Tabel 3 Werkzaamheidsresultaten bij patiënten behandeld met twee of meer tyrosinekinaseremmers (ASCSEMBL)**

	Asciminib 40 mg tweemaal daags N = 157	Bosutinib 500 mg eenmaal daags N = 76	Vershil (95%-BI) <sup>1</sup>	p-waarde
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 <sup>2</sup>
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 <sup>2</sup>
	N = 103 <sup>3</sup>	N = 62 <sup>3</sup>		
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

<sup>1</sup> Bij aanpassing voor status belangrijke cytogenetische respons bij baseline

<sup>2</sup> Cochran-Mantel-Haenszel tweezijdige test gestratificeerd op status belangrijke cytogenetische respons bij baseline

<sup>3</sup> 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 72 weken bedroeg 96,7% (95%-BI: 87,4; 99,2).

### 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 pediatrich 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  $C_{max}$  en  $AUC_{tau}$  in steady state is respectievelijk 793 ng/ml (49%) en 5262 ng\*u/ml (48%) na toediening van asciminib 40 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- $\beta$ -cyclodextrine. Bij gezonde proefpersonen verlaagde toediening van meerdere doses van een orale oplossing van itraconazol met hydroxypropyl- $\beta$ -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 [<sup>14</sup>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 6,31 l/uur bij tweemaal daags 40 mg. De eliminatiehalfwaardetijd van asciminib is tussen 7 en 15 uur bij tweemaal daags 40 mg.

## Lineariteit/non-lineariteit

Asciminib vertoont een lichte, voor de dosis iets overproportionele verhoging in de steady-state blootstelling (AUC en C<sub>max</sub>) 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 dosis van 40 mg tweemaal daags binnen 3 dagen bereikt.

## 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 dosis van 40 mg tweemaal daags. Asciminib kan de blootstelling verhogen van geneesmiddelen die substraten zijn van CYP3A4/5 en CYP2C9 (zie rubriek 4.5).

### Transporteiwitten

Asciminib is een substraat van BCRP en P-gp.

Asciminib remt BCRP, P-gp en OATP1B met Ki-waarden van respectievelijk 24, 22 en 2 micromolair. Op basis van PBPK-modellen kan asciminib de blootstelling verhogen van geneesmiddelen die substraten zijn van deze transporters.

## 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<sub>inf</sub> en C<sub>max</sub> 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). Farmacokinetische populatiemodellen wijzen op een toename van de mediane AUC<sub>0-24h</sub> 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<sub>inf</sub> 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).

### **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 hoger waren dan deze bereikt bij patiënten bij de aanbevolen dosis (AD) van 40 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. 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 deden zich voor bij een AUC-blootstelling die gelijkwaardig was aan (ratten) of 12 tot 18 maal (respectievelijk honden en apen) hoger was dan de blootstelling die werd bereikt bij patiënten bij de AD van 40 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 12 tot 14 maal (respectievelijk honden en apen) hoger waren dan de blootstellingen die werden bereikt bij patiënten bij de AD van 40 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 maal hoger was dan de blootstelling die werd bereikt bij patiënten bij de AD van 40 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-blootstelling gelijkwaardig aan (apen) of 13 maal (ratten) hoger dan de blootstelling bereikt bij patiënten bij de AD van 40 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 doses gelijk aan of hoger dan 30 mg/kg/dag. Goedaardige Sertoli-celtumoren in de eierstokken werden waargenomen bij vrouwelijke ratten bij de hoogste dosis van 66 mg/kg/dag. De AUC-blootstellingen aan asciminib bij vrouwelijke ratten bij 66 mg/kg/dag waren over het algemeen 8 keer hoger dan blootstellingen die bij patiënten worden bereikt bij de dosis van 40 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 die welke werd bereikt bij patiënten bij de AD van 40 mg tweemaal daags. Bij konijnen was de AUC-blootstelling bij een foetale NOAEL van 15 mg/kg/dag gelijkwaardig aan die welke werd bereikt bij patiënten bij de AD van 40 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 doses van 200 mg/kg/dag, waarschijnlijk bij AUC-blootstelling die 19 maal hoger was dan de blootstelling die werd bereikt bij patiënten bij de AD van 40 mg tweemaal daags.

Een pre- en postnataal ontwikkelingstoxiciteitonderzoek werd niet uitgevoerd.

### Fototoxiciteit

Bij muizen vertoonde asciminib van de dosis afhankelijke 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 keer hoger dan de blootstelling bij patiënten bij de AD van 40 mg tweemaal daags.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Scemblix 20 mg en 40 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 filmomhulde tabletten

IJzeroxide zwart (E 172)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 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-blisterverpakkingen met 10 filmomhulde tabletten.

De volgende verpakkingsgrootten zijn te verkrijgen:

Verpakkingen met 20 of 60 filmomhulde tabletten.

Scemblix 40 mg filmomhulde tabletten zijn ook beschikbaar in multiverpakkingen met 180 (3 verpakkingen van 60) 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/1/22/1670/001-005

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

25 augustus 2022

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

29 februari 2024

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