

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ 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-activering

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 (23 mg) natrium 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 pimoziide (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<sub>inf</sub> van asciminib met 15% en verhoogde de C<sub>max</sub> 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  $AUC_{inf}$  en  $C_{max}$  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  $AUC_{inf}$  en  $C_{max}$  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.

## **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 nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## 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+ CML-CP

De klinische werkzaamheid en veiligheid van asciminib bij de behandeling van patiënten met Philadelphia-chromosoompositieve myeloïde leukemie in de chronische fase (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 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+-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+-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+ 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 (ASCEMBL)**

	<b>Asciminib 40 mg tweemaal daags</b>	<b>Bosutinib 500 mg eenmaal daags</b>	<b>Verskil (95%-BI)<sup>1</sup></b>	<b>p-waarde</b>
	<b>N = 157</b>	<b>N = 76</b>		
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>
	<b>N = 103<sup>3</sup></b>	<b>N = 62<sup>3</sup></b>		
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 [ $^{14}$ 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 6,31 l/uur. De eliminatiehalfwaardetijd van asciminib is 5,2 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  $C_{max}$ ) 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 dosis van 40 mg tweemaal daags binnen 3 dagen bereikt.

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

##### CYP450- en UGT-enzymen

*In vitro* remt asciminib CYP3A4/5, CYP2C9 en UGT1A1 omkeerbaar bij de plasmaconcentraties die worden verkregen bij dosis van 40 mg tweemaal daags.

### Transporteiwitten

Asciminib is een substraat van BCRP en P-gp.

Asciminib remt BCRP en P-gp met Ki-waarden van respectievelijk 24,3 en 21,7 micromolair.

### Meerdere routes

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.

### 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]  $\geq 90$  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). 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).

## **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.

#### Carcinogeniciteit en mutageniciteit

Asciminib vertoonde geen mutageen, clastogeen of aneugeen potentieel *in vitro* of *in vivo*. Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd met asciminib.

#### 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<sub>max</sub> 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**

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

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Spanje

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Neurenberg  
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Scemblix 20 mg filmomhulde tabletten  
asciminib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat asciminibhydrochloride, overeenkomend met 20 mg asciminib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

20 filmomhulde tabletten  
60 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/22/1670/001	20 filmomhulde tabletten van 20 mg
EU/1/22/1670/002	60 filmomhulde tabletten van 20 mg

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Scemblix 20 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Scemblix 20 mg tabletten  
asciminib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Scemblix 40 mg filmomhulde tabletten  
asciminib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat asciminibhydrochloride, overeenkomend met 40 mg asciminib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

20 filmomhulde tabletten  
60 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/22/1670/003	20 filmomhulde tabletten van 40 mg
EU/1/22/1670/004	60 filmomhulde tabletten van 40 mg

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Scemblix 40 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**OMDOOS VAN DE MULTIVERPAKKING (MET BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Scemblix 40 mg filmomhulde tabletten  
asciminib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat asciminibhydrochloride, overeenkomend met 40 mg asciminib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

Multiverpakking: 180 (3 x 60) filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/22/1670/005

180 (3 x 60) filmomhulde tabletten van 40 mg

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Scemblix 40 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD  
TUSSENDOOS VAN EEN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Scemblix 40 mg filmomhulde tabletten  
asciminib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat asciminibhydrochloride, overeenkomend met 40 mg asciminib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

60 filmomhulde tabletten  
Deel van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk worden verkocht.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/22/1670/005

180 (3 x 60) filmomhulde tabletten van 40 mg

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Scemblix 40 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Scemblix 40 mg tabletten  
asciminib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**



## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

**Scemblix 20 mg filmomhulde tabletten**

**Scemblix 40 mg filmomhulde tabletten**

asciminib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Inhoud van deze bijsluiter:**

1. Wat is Scemblix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### **1. Wat is Scemblix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

#### **Wat is Scemblix?**

Scemblix bevat de werkzame stof asciminib. Die behoort tot een groep geneesmiddelen die eiwitkinaseremmers wordt genoemd.

#### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Scemblix is een kankergeneesmiddel dat gebruikt wordt voor de behandeling van volwassenen met een type bloedkanker (leukemie) genaamd Philadelphia-chromosoompositieve chronische myeloïde leukemie in de chronische fase (Ph+-CML-CP). Het wordt gegeven aan patiënten die al eens zijn behandeld met twee of meer kankergeneesmiddelen die tyrosinekinaseremmers worden genoemd.

#### **Hoe werkt Scemblix?**

Bij Ph+-CML, maakt het lichaam grote hoeveelheden abnormale witte bloedcellen aan. Scemblix blokkeert de werking van een eiwit (BCR::ABL1) dat door deze abnormale witte bloedcellen wordt aangemaakt, en stopt de deling en groei van die cellen.

Heeft u vragen over de werking van dit middel of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven? Bespreek deze dan met uw arts of apotheker.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt als een van de volgende situaties op u van toepassing is:

- U heeft ernstige pijn in de bovenbuik die te wijten kan zijn aan problemen met uw alvleesklier (ontstoken alvleesklier, pancreatitis), of u heeft dit ooit gehad.
- U heeft mogelijk een hepatitis B-infectie, of u heeft deze ooit gehad. Dit omdat Scemblix ertoe zou kunnen leiden dat hepatitis B weer actief wordt. De dokter controleert u zorgvuldig op tekenen van deze infectie voordat de behandeling begint.

### Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker als u tijdens de behandeling met Scemblix te maken krijgt met een van de volgende situaties:

- u krijgt last van zwakte, spontane bloeding of blauwe plekken of veelvuldige infecties met klachten zoals koorts, rillingen, keelpijn of mondzweren. Dit kunnen tekenen zijn dat het beenmerg minder actief is, wat leidt tot beenmergsuppressie (een vermindering van het aantal witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes);
- bloedonderzoek wijst uit dat u een hoog gehalte van de enzymen lipase en amylase heeft (dit zijn tekenen van beschadiging van de alvleesklier, ook wel pancreastoxiciteit genoemd);
- u heeft een hartaandoening of een hartritmestoornis, zoals een onregelmatige hartslag, of een abnormale elektrische activiteit van het hart, die verlenging van het QT-interval wordt genoemd en kan worden waargenomen op een electrocardiogram (ECG);
- bloedonderzoek wijst uit dat u een laag kaliumgehalte (hypokaliëmie) of magnesiumgehalte (hypomagnesiëmie) heeft;
- u wordt behandeld met geneesmiddelen die een ongewenst effect kunnen hebben op de werking van het hart (*torsades de pointes*) (zie "Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?");
- u krijgt last van hoofdpijn, duizeligheid, pijn op de borst of kortademigheid (mogelijke tekenen van hoge bloeddruk, ook wel hypertensie genoemd).

### Controle tijdens uw behandeling met Scemblix

Uw arts zal regelmatig uw gezondheidstoestand controleren om te zien of de behandeling het gewenste effect heeft. U ondergaat tijdens de behandeling regelmatige onderzoeken waaronder bloedonderzoeken. Bij deze onderzoeken wordt naar het volgende gekeken:

- de hoeveelheid bloedcellen (witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes);
- het gehalte enzymen uit de alvleesklier (amylase en lipase);
- het gehalte elektrolyten (kalium, magnesium);
- uw hartslag en bloeddruk.

### Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet aan kinderen of aan jongeren onder de 18 jaar worden gegeven.

### Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Scemblix nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Vertel het uw arts of apotheker in het bijzonder als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- geneesmiddelen gewoonlijk gebruikt om epileptische aanvallen (stuipen) of toevallen te stoppen, zoals carbamazepine, fenobarbital of fenytoïne;
- geneesmiddelen tegen pijn en/of om u in slaap te brengen voor of tijdens medische procedures of een operatie, zoals alfentanil of fentanyl;
- geneesmiddelen voor de behandeling van migraine of dementie, zoals dihydro-ergotamine of ergotamine;

- geneesmiddelen die een ongewenst effect kunnen hebben op de elektrische activiteit van het hart (*torsades de pointes*) zoals bepridil, chloroquine, claritromycine, halofantrine, haloperidol, methadon, moxifloxacin of pimozide;
- geneesmiddelen die worden gebruikt om de stolling van bloed te verminderen, zoals warfarine;
- sint-janskruid (ook wel *Hypericum perforatum* genoemd), een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van depressie.

Als u Scemblix al gebruikt en u krijgt een nieuw geneesmiddel voorgeschreven, moet u dit ook tegen uw arts zeggen.

Twijfelt u of uw geneesmiddel behoort tot een van de hierboven genoemde geneesmiddelen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

U mag dit middel niet met voedsel innemen. Neem het ten minste 2 uur na en 1 uur voor voedsel in. Zie voor meer informatie "Hoe neemt u dit middel in?" in rubriek 3.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

#### Zwangerschap

Scemblix kan schadelijk zijn voor het ongeboren kind. Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, zal uw arts met u de mogelijke risico's van het gebruik ervan tijdens de zwangerschap of borstvoeding bespreken.

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, kan uw arts een zwangerschapstest doen voordat u begint met de behandeling met Scemblix.

Vertel het uw arts meteen als u na de start van de behandeling met Scemblix zwanger wordt of denkt dat u zwanger bent.

#### Advies over anticonceptie voor vrouwen

Als een vrouw bent die zwanger kan worden, moet u een effectieve methode voor anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Scemblix en tot ten minste 3 dagen nadat u met het gebruik ervan bent gestopt, om te voorkomen dat u zwanger wordt. Uw arts kan u meer vertellen over effectieve anticonceptiemethoden.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of Scemblix in de moedermelk terechtkomt. Daarom moet u het geven van borstvoeding stopzetten wanneer u dit middel gebruikt, en tot ten minste 3 dagen nadat u met gebruik ervan bent gestopt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit middel heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als u bijwerkingen (zoals duizeligheid of stoornissen in het zien) ondervindt die uw rijvaardigheid zouden kunnen beïnvloeden of waardoor u gereedschappen of machines niet veilig zou kunnen bedienen, moet u met die activiteiten stoppen totdat het effect is verdwenen.

### **Scemblix bevat lactose en natrium**

Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

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

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Hoeveel Scemblix moet u gebruiken?**

Uw arts zal u precies vertellen hoeveel tabletten u per dag moet innemen en hoe u dat moet doen.

De aanbevolen dosis is tweemaal per dag 1 tablet Scemblix 40 mg. Neem 1 tablet in en neem ongeveer 12 uur later nog een tablet in.

Afhankelijk van uw reactie op de behandeling en eventuele bijwerkingen kan de arts u vragen om een lagere dosis te gaan gebruiken of om tijdelijk of definitief met de behandeling te stoppen.

#### **Wanneer moet u Scemblix innemen?**

Neem Scemblix als volgt in:

- ten minste 2 uur nadat u iets gegeten heeft
- wacht daarna ten minste 1 uur voordat u weer iets eet.

Als dit middel iedere dag op hetzelfde tijdstip inneemt, onthoudt u gemakkelijker wanneer u het moet innemen.

#### **Hoe neemt u Scemblix in?**

Slik de tabletten in hun geheel door met een glas water. Om een juiste dosering te garanderen, mag u de tabletten niet breken, pletten of kauwen.

#### **Hoelang moet u Scemblix blijven gebruiken?**

Blijf dit middel gebruiken zolang als dat volgens uw arts nodig is. Dit is een langdurige behandeling, die maanden tot jaren kan duren. Uw arts zal regelmatig uw gezondheidstoestand controleren om te zien of de behandeling het gewenste effect heeft.

Heeft u vragen over hoelang u dit middel moet blijven gebruiken? Stel deze dan aan uw arts of apotheker.

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Neem onmiddellijk contact op met een arts voor advies als u meer tabletten heeft ingenomen dan de bedoeling is of als iemand anders uw geneesmiddel per ongeluk heeft ingenomen. Laat de verpakking zien. Het kan zijn dat een medische behandeling nodig is.

#### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als het minder dan 6 uur duurt tot uw volgende dosis, sla dan de gemiste dosis over en neem de volgende dosis zoals gepland.

Als het meer dan 6 uur duurt tot uw volgende dosis, neem dan de gemiste dosis in en neem dan de volgende dosis zoals gepland.

#### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Stop niet met het gebruik van dit middel, tenzij uw arts u zegt dit te doen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

##### **Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn**

Als u een ernstige bijwerking krijgt, stop dan met het innemen van dit geneesmiddel en neem meteen contact op met uw arts.

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- spontane bloedingen of blauwe plekken (tekenen van een laag aantal bloedplaatjes, trombocytopenie)
- koorts, keelpijn of vaak infecties (tekenen van een laag aantal witte bloedcellen, neutropenie)

**Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- onregelmatige hartslag, verandering in de elektrische activiteit van het hart (verlenging van het QT-interval)
- meer dan 38 °C koorts vanwege een laag aantal witte bloedcellen (febriele neutropenie)

##### **Andere mogelijke bijwerkingen**

Andere bijwerkingen zijn de bijwerkingen die hieronder worden vermeld. Als een van deze bijwerkingen ernstig wordt, vertel dat dan uw arts of apotheker.

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- neus- en keelinfecties (infectie van de bovenste luchtwegen)
- vermoeidheid, zich afgemat voelen na inspanning, bleke huid (tekenen van een laag aantal rode bloedcellen, bloedarmoede)
- hoofdpijn, duizeligheid, pijn op de borst, kortademigheid (tekenen van hoge bloeddruk, hypertensie)
- hoofdpijn
- duizeligheid
- hoesten
- braken
- diarree
- misselijkheid
- buikpijn
- huiduitslag
- pijn in spieren, botten of gewrichten (skeletspierpijn)
- gewrichtspijn (artralgie)
- moeheid (vermoeidheid)
- jeuk (pruritus)

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- koorts, hoesten, moeite met ademen, piepende ademhaling (tekenen van infecties van de onderste luchtwegen)
- griep
- verminderde eetlust
- wazig zicht
- droge ogen
- hartkloppingen
- pijn op de borst, hoesten, hikken, snelle ademhaling, opeenhoping van vocht tussen de longen en de borstholte waardoor u in het ernstigste geval niet kunt ademen (pleura-effusie)
- kortademigheid, moeite met ademen (tekenen van dyspneu)
- pijn op de borst (die niet door het hart wordt veroorzaakt, niet-cardiale pijn)
- veel pijn in de bovenbuik (teken van ontstoken alvleesklier, pancreatitis)
- jeukende huiduitslag (urticaria)
- koorts (pyrexie)

- algehele zwelling (oedeem)

**Soms** (komt voor minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- allergische reactie, waarbij onder meer huiduitslag, netelroos, moeite met ademen of lage bloeddruk kunnen optreden (overgevoeligheid)

#### **Abnormale uitkomsten van bloedonderzoek**

Tijdens de behandeling kunnen de uitkomsten van bloedonderzoek abnormaal zijn. Daaruit haalt uw arts informatie over de werking van uw organen. Bijvoorbeeld:

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoog gehalte van de enzymen lipase en amylase (werking van de alvleesklier)
- hoog gehalte van de transaminase-enzymen, waaronder alanineaminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT) en gammaglutamyltransferase (GGT) (werking van de lever)
- hoog gehalte van vetten/lipiden

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoog gehalte van de stof bilirubine (werking van de lever)
- hoog gehalte van het enzym creatinekinase (werking van de spieren)
- hoge bloedsuikerspiegel

#### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

### **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of dat ermee is geknoeid.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is asciminib.  
Elke filmomhulde tablet van 20 mg bevat asciminibhydrochloride, overeenkomend met 20 mg asciminib.  
Elke filmomhulde tablet van 40 mg bevat asciminibhydrochloride, overeenkomend met 40 mg asciminib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:  
Filmomhulde tabletten van 20 mg en 40 mg: 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 filmomhulde tabletten van 20 mg: ijzeroxide geel (E 172)  
Alleen filmomhulde tabletten van 40 mg: ijzeroxide zwart (E 172).  
Zie "Scemblix bevat lactose en natrium" in rubriek 2.

### Hoe ziet Scemblix eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Scemblix 20 mg filmomhulde tabletten (tabletten): lichtgele, ronde, biconvexe tablet met afgeronde randen en ongeveer 6 mm doorsnee, met bedrijfslogo op de ene kant en "20" op de andere kant gestanst.

Scemblix 40 mg filmomhulde tabletten (tabletten): violet-witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met afgeronde randen en ongeveer 8 mm doorsnee, met bedrijfslogo op de ene kant en "40" op de andere kant gestanst.

Scemblix wordt geleverd in 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.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

### Fabrikant

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Spanje

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Neurenberg  
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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



**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

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

#### **BIJLAGE IV**

### **WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor asciminib, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over overgevoeligheid uit klinische proeven en 'managed access'-programma's, met inbegrip van drie gevallen met een nauw tijdsverband en twee gevallen met een dubbel positieve re-challenge, en gezien het feit dat overgevoeligheidsreacties bij andere tyrosinekinaseremmers vaak voorkomen, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen asciminib en overgevoeligheid een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die asciminib bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

### **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor asciminib is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) asciminib bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.