

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Scemblix 20 mg filmuhúðaðar töflur
Scemblix 40 mg filmuhúðaðar töflur
Scemblix 100 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Scemblix 20 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 21,62 mg af asciminibhýdróklóríði, sem jafngildir 20 mg af asciminibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 43 mg af laktósaeinhýdrati.

Scemblix 40 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 43,24 mg af asciminibhýdróklóríði, sem jafngildir 40 mg af asciminibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 86 mg af laktósaeinhýdrati.

Scemblix 100 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 108,10 mg af asciminibhýdróklóríði, sem jafngildir 100 mg af asciminibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 216 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Scemblix 20 mg filmuhúðaðar töflur

Fölgular, kringlóttar og tvíkúptar filmuhúðaðar töflur með sniðbrúnum, u.þ.b. 6 mm í þvermál og þrykktar með merki fyrirtækisins á annarri hliðinni og „20“ á hinn hliðinni.

Scemblix 40 mg filmuhúðaðar töflur

Fölfjólubláar, kringlóttar og tvíkúptar filmuhúðaðar töflur með sniðbrúnum, u.þ.b. 8 mm í þvermál og þrykktar með merki fyrirtækisins á annarri hliðinni og „40“ á hinn hliðinni.

Scemblix 100 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósrauðar, kringlöttar og tvíkúptar filmuhúðaðar töflur með sniðbrúnum, u.þ.b. 11 mm í þvermál og þrykktar með merki fyrirtækisins á annarri hliðinni og „100“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Scemblix er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með Filadelfíulitnings-jákvætt langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa (Ph+ CML-CP) (sjá kafla 5.1).

Scemblix er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með Filadelfíulitnings-jákvætt langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa (Ph+ CML-CP) og stökkbreytinguna T315I sem eru ónæmir fyrir, þola ekki eða geta ekki notað ponatinib (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin af lækni með reynslu af greiningu og meðferð sjúklinga með hvítblæði.

Skammtar

Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa

Ráðlagður heildarsólarhringsskammtur af asciminibi er 80 mg. Asciminib má taka inn annaðhvort sem 80 mg einu sinni á sólarhring á u.þ.b. sama tíma á hverjum degi eða sem 40 mg tvisvar á sólarhring með u.þ.b. 12 klst. millibili (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar sem skipta frá því að taka 40 mg tvisvar á sólarhring yfir í að taka 80 mg einu sinni á sólarhring eiga að byrja að taka asciminib einu sinni á sólarhring u.þ.b. 12 klst. eftir síðasta skammtinn sem tekinn er tvisvar á sólarhring og halda síðan áfram að taka 80 mg einu sinni á sólarhring.

Sjúklingar sem skipta frá því að taka 80 mg einu sinni á sólarhring yfir í að taka 40 mg tvisvar á sólarhring eiga að byrja að taka asciminib tvisvar á sólarhring u.þ.b. 24 klst. eftir síðasta skammtinn sem er tekinn einu sinni á sólarhring og halda síðan áfram að taka 40 mg tvisvar á sólarhring með u.þ.b. 12 klst. millibili.

Ákvörðunin um viðeigandi skammtaáætlun skal tekin af læknum í samræmi við það sem nauðsynlegt er fyrir ávinning sjúklingsins.

Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa með stökkbreytinguna T315I hjá sjúklingum sem eru ónæmir fyrir, þola ekki eða geta ekki notað ponatinib

Ráðlagður skammtur er 200 mg tvisvar á sólarhring með um það bil 12 klukkustunda millibili.

Eingöngu má nota 100 mg filmuhúðuðu töflurnar hjá sjúklingum með Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa og stökkbreytinguna T315I.

Ef skammtur gleymist

Skömmun einu sinni á sólarhring:

Ef skammtur gleymist skemur en í 12 klst. á að taka skammtinn og taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef skammtur gleymist lengur en í u.þ.b. 12 klst. skal sleppa honum og taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Skömmtun tvisvar sinnum á sólarhring:

Ef skammtur gleymist skemur en í 6 klst. á að taka skammtinn og taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef skammtur gleymist lengur en í u.þ.b. 6 klst. skal sleppa honum og taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Lengd meðferðar

Halda skal meðferð með asciminibi áfram eins lengi og vart verður við klínískan ávinning eða þar til óviðunandi eiturverkanir koma fram.

Aðlögun skammta vegna aukaverkana

Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa

Upphafsskammtur er 80 mg einu sinni á sólarhring eða 40 mg tvisvar á sólarhring, en minnkaður skammtur er 40 mg einu sinni á sólarhring eða 20 mg tvisvar á sólarhring, talið í sömu röð.

Skammtabreyting byggist á öryggi og þoli hjá hverjum einstaklingi eins og sýnt er í töflu 1. Hætta skal notkun asciminibs til frambúðar hjá sjúklingum sem þola ekki skammt sem nemur 40 mg einu sinni á sólarhring eða 20 mg tvisvar á sólarhring.

Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa með stökkbreytinguna T315I hjá sjúklingum sem eru ónæmir fyrir, þola ekki eða geta ekki notað ponatinib

Upphafsskammturinn er 200 mg tvisvar á sólarhring, en minnkaður skammtur er 160 mg tvisvar á sólarhring. Skammtabreyting byggist á öryggi og þoli hjá hverjum einstaklingi eins og sýnt er í töflu 1. Hætta skal notkun asciminibs til frambúðar hjá sjúklingum sem þola ekki skammt sem nemur 160 mg tvisvar á sólarhring.

Tafla 1 Áætlun varðandi aðlögun skammta af asciminibi til að meðhöndla aukaverkanir

Aukaverkun	Aðlögun skammta
Blóðflagnafæð og/eða daufkyrningafæð	
Heildarfjöldi daufkyrninga <1,0 x 10 ⁹ /l og/eða blóðflögur <50 x 10 ⁹ /l	Stöðva skal notkun asciminibs þar til heildarfjöldi daufkyrninga nær ≥1 x 10 ⁹ /l og/eða blóðflögur ná ≥50 x 10 ⁹ /l að nýju. Ef gildin hafa gengið til baka: - Innan 2 vikna: Hefja skal notkun aftur með upphafsskammti. - Eftir meira en 2 vikur: Hefja skal notkun aftur með minnkuðum skammti. Ef um er að ræða endurtekna svæsna blóðflagnafæð og/eða daufkyrningafæð skal stöðva notkun asciminibs þar til heildarfjöldi daufkyrninga nær ≥1 x 10 ⁹ /l og blóðflögur ná ≥50 x 10 ⁹ /l að nýju og hefja svo notkun aftur með minnkuðum skammti.
Einkennalaus hækkun amýlasa og/eða lípasa	
Hækkun >2,0 x eðlileg efri mörk	Stöðva skal notkun asciminibs þar til <1,5 x eðlileg efri mörk er náð að nýju. - Ef gildin hafa gengið til baka: Hefja skal notkun aftur með minnkuðum skammti. Ef aukaverkanirnar koma fram á ný með minnkuðum skammti skal hætta notkun til frambúðar. - Ef gildin hafa ekki gengið til baka: Hætta skal notkun til frambúðar. Framkvæma skal greiningarpróf til þess að útiloka brisbólgu.
Aukaverkanir sem ekki tengjast blóði	
Aukaverkanir af stigi 3 eða hærra ¹	Stöðva skal notkun asciminibs þar til stigi 1 eða lægra er náð. - Ef gildin hafa gengið til baka: Hefja skal notkun aftur með minnkuðum skammti. - Ef gildin hafa ekki gengið til baka: Hætta skal notkun til frambúðar.

¹Samkvæmt hefðbundnum viðmiðum NCI (National Cancer Institute) varðandi aukaverkanir (NCI CTCAE), útgáfu 4.03.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum sem eru 65 ára eða eldri.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammta hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi fyrir alla ráðlagða skammta og hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi fyrir 80 mg heildarsólarhringsskammtinn. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi sem fá skammtinn 200 mg af asciminibi tvisvar á sólarhring. Því er ekki hægt að gefa ráðleggingar um aðlögun á skömmtum. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi sem fá skammtinn 200 mg tvisvar á sólarhring (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifr starfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammta hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta lifr starfsemi fyrir alla ráðlagða skammta og hjá sjúklingum með verulega skerta lifr starfsemi fyrir 80 mg heildarsólarhringsskammtinn. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með verulega skerta lifr starfsemi sem fá skammtinn 200 mg af asciminibi tvisvar á sólarhring. Því er ekki hægt að gefa ráðleggingar um aðlögun á skömmtum. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta lifr starfsemi sem fá skammtinn 200 mg tvisvar á sólarhring (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Scemblix hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Scemblix er til inntöku. Kyngja skal filmuhúðuðu töflunum í heilu lagi með glasi af vatni og ekki skal brjóta þær, mylja eða tyggja.

Töflurnar skal taka inn án fæðu. Forðast skal að neyta fæðu í a.m.k. 2 klst. fyrir og 1 klst. eftir töku asciminibs (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa með stökkbreytinguna T315I hjá sjúklingum sem eru ónæmir fyrir, þola ekki eða geta ekki notað ponatinib

Íhuga skal að hafa náð eftirlit með sjúklingum með Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa með stökkbreytinguna T315I sem fá skammtinn 200 mg tvisvar á sólarhring þar sem óvissa er um hugsanlega aukna öryggisáhættu samanborið við 80 mg heildarsólarhringsskammt vegna þess hversu lítið gagnamengið var eða 48 sjúklingar, en af þeim var meðferðarstyrkur >90% hjá 34 sjúklingum.

Mergbæling

Blóðflagnafæð, daufkyrningafæð og blóðleysi komu fram hjá sjúklingum sem fengu asciminib. Tilkynnt var um svæsna (NCI CTCAE stig 3 eða 4) blóðflagnafæð og daufkyrningafæð meðan á meðferð með asciminibi stóð (sjá kafla 4.8). Mergbæling gekk yfirleitt til baka og var meðhöndluð með því að stöðva meðferð tímabundið. Framkvæma skal fulla blóðrannsókn á tveggja vikna fresti fyrstu 3 mánuði meðferðarinnar og síðan mánaðarlega eftir það, eða eins og við á klínískt. Hafa skal eftirlit með sjúklingum hvað varðar teikn og einkenni um mergbælingu.

Það fer eftir alvarleika blóðflagnafæðar og/eða daufkyrningafæðar hvort stöðva eigi notkun tímabundið, minnka skammtinn eða hætta notkun til frambúðar, eins og lýst er í töflu 1 (sjá kafla 4.2).

Eiturverkanir á bris

Vart varð við brisbólgu og einkennalaus hækkuð lípasa og amýlasa í sermi, þ.m.t. alvarleg viðbrögð, hjá sjúklingum sem fengu asciminib (sjá kafla 4.8).

Meta skal gildi lípasa og amýlasa í sermi mánaðarlega meðan á meðferð með asciminibi stendur eða eins og við á klínískt. Hafa skal eftirlit með sjúklingum hvað varðar teikn og einkenni um eiturverkanir á bris. Hafa skal tíðara eftirlit með sjúklingum með sögu um brisbólgu. Ef hækkuð lípasa og amýlasa í sermi fylgja kviðeinkenni skal stöðva meðferð tímabundið og íhuga viðeigandi greiningarpróf til að útiloka að um brisbólgu sé að ræða (sjá kafla 4.2).

Það fer eftir alvarleika hækkunar lípasa og amýlasa í sermi, hvort stöðva eigi notkun tímabundið, minnka skammtinn eða hætta notkun til frambúðar, eins og lýst er í töflu 1 (sjá kafla 4.2).

Lenging QT-bils

Vart varð við lengingu QT-bils hjá sjúklingum sem fengu asciminib (sjá kafla 4.8).

Mælt er með að taka hjartalínurit áður en meðferð er hafin með asciminibi og viðhafa eftirlit meðan á meðferð stendur eins og við á klínískt. Leiðrétta skal blóðkalíumlækkun og blóðmagnesiúmlækkun áður en asciminib er gefið og viðhafa eftirlit meðan á meðferð stendur eins og við á klínískt.

Gæta skal varúðar þegar asciminib í heildarsólarhringsskammtinum 80 mg er gefið samhliða lyfjum sem þekkt er að valdi aukinni hættu á margbreytilegum sleglahraðtakti.

Forðast skal samhliða gjöf 200 mg af asciminibi tvisvar á sólarhring ásamt lyfjum sem þekkt er að valdi aukinni hættu á margbreytilegum sleglahraðtakti (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Háþrýstingur

Vart varð við háþrýsting, þ.m.t. svæsinn háþrýsting, hjá sjúklingum sem fengu asciminib (sjá kafla 4.8).

Hafa skal reglulegt eftirlit með háþrýstingi og öðrum áhættuþáttum fyrir hjarta og æðar og meðhöndla með hefðbundnum meðferðum meðan á meðferð með asciminibi stendur.

Endurvirkjun lifrabólgu B

Endurvirkjun lifrabólguveiru B (HBV) hefur átt sér stað hjá sjúklingum sem bera veiruna með langvinnnum hætti eftir gjöf annarra BCR::ABL1 týrósinkínasahemla. Prófa skal sjúklinga með tilliti til HBV sýkingar áður en meðferð með asciminibi er hafin. Hafa skal náið eftirlit með þeim sem bera HBV og þurfa að fá meðferð með asciminibi með tilliti til teikna og einkenna um virka HBV sýkingu meðan á meðferð stendur og í nokkra mánuði eftir að meðferð lýkur.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Þar sem klínískar upplýsingar liggja ekki fyrir, skal gæta varúðar við gjöf 200 mg af asciminibi tvisvar á sólarhring handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Þar sem klínískar upplýsingar liggja ekki fyrir, skal gæta varúðar við gjöf 200 mg af asciminibi tvisvar á sólarhring handa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Hugsanleg minni virkni með 80 mg skammti einu sinni á sólarhring samanborið við 40 mg skammt tvisvar á sólarhring

Ekki hefur verið formlega sýnt fram á í klínískum rannsóknum að virkni mismunandi skammtaáætlana sé jafngild. Klínískar upplýsingar, upplýsingar um lyfjahvörf og upplýsingar úr líkönum fyrir útsetningu og svörun hjá sjúklingum með Ph⁺ langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa (Ph⁺ CML-CP) sem hafa áður fengið meðferð með tveimur eða fleiri týrósinkínasahemlum benda til þess að skammtaáætlunin 40 mg tvisvar á sólarhring geti haft meiri verkun en skammtaáætlunin 80 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyf sem þekkt er að auki hættu á margbreytilegum sleglahraðtaki

Gæta skal varúðar þegar asciminib í heildarsólarhringsskammtinum 80 mg er gefið samhliða lyfjum sem þekkt er að valdi aukinni hættu á margbreytilegum sleglahraðtaki, þ.m.t. en ekki takmarkað við, bepridil, chloroquin, clarithromycin, halofantrin, haloperidol, metadon, moxifloxacin eða pimoizid.

Forðast skal samhliða gjöf 200 mg af asciminibi tvisvar á sólarhring ásamt lyfjum sem þekkt er að valdi aukinni hættu á margbreytilegum sleglahraðtaki (sjá kafla 5.1).

Lyf sem kunna að auka plasmabéttni asciminibs

Öflugir CYP3A4 hemlar

Gæta skal varúðar við samhliðagjöf 200 mg af asciminibi tvisvar á sólarhring ásamt öflugum CYP3A4 hemlum, þar með talið, en ekki takmarkað við, claritromycin, telitromycin, troleandomycin, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, ritonavir, indinavir, nelfinavir og saquinavir. Ekki þarf að aðlaga skammt asciminibs.

Lyf sem kunna að draga úr plasmabéttni asciminibs

Öflugir CYP3A4 virkjar

Samhliðagjöf með öflugum CYP3A4 virki (rifampicin) lækkaði AUC_{inf} fyrir asciminib um 15% og C_{max} um 9% hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu stakan 40 mg skammt af asciminibi. Samhliðagjöf með öflugum CYP3A4 virki (fentyoin) lækkaði AUC_{inf} fyrir asciminib um 34% og C_{max} um 22% hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu stakan 200 mg skammt af asciminibi.

Gæta skal varúðar þegar asciminib í öllum ráðlögðum skömmtum er gefið samhliða öflugum CYP3A4 virkjum, þ.m.t. en ekki takmarkað við, carbamazepin, fenobarbital, fentyoin eða jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), sem getur valdið minni verkun asciminibs.

Lyf sem geta orðið fyrir breytingum á plasmabéttni af völdum asciminibs

CYP3A4 hvarfefni með þröngan lækningalegan stuðul

Samhliðagjöf asciminibs og CYP3A4 hvarfefnis (midazolam) jók AUC_{inf} fyrir midazolam um 28% og C_{max} um 11%, hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu asciminib 40 mg tvisvar á sólarhring.

Gæta skal varúðar þegar asciminib í öllum ráðlögðum skömmtum er gefið samhliða CYP3A4 hvarfefnum sem þekkt er að hafi þröngan lækningalegan stuðul, þ.m.t. en ekki takmarkað við, CYP3A4 hvarfefnin fentanyl, alfentanil, dihydroergotamin eða ergotamin (sjá kafla 5.2). Ekki þarf að aðlaga skammta af asciminibi.

CYP2C9 hvarfefni

Samhliðagjöf asciminibs og CYP2C9 hvarfefnis (warfarin) jók AUC_{inf} fyrir S-warfarin um 41% og C_{max} um 8%, hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu asciminib 40 mg tvisvar á sólarhring.

Gæta skal varúðar þegar asciminib í heildarsólarhringsskammtinum 80 mg er gefið samhliða CYP2C9 hvarfefnum sem þekkt er að hafi þröngan lækningalegan stuðul, þ.m.t. en ekki takmarkað við, fentyoin eða warfarin (sjá kafla 5.2). Ekki þarf að aðlaga skammta af asciminibi.

Forðast skal samhliðagjöf 200 mg af asciminibi tvisvar á sólarhring með næmu CYP2C9 hvarfefni eða CYP2C9 hvarfefni sem þekkt er að hafi þröngan lækningalegan stuðul, og íhuga skal notkun annarra lyfjavalkosta (sjá kafla 5.2). Ef ekki er hægt að koma í veg fyrir samhliðagjöf, skal minnka skammt CYP2C9 hvarfefnisins. Ef ekki er hægt að forðast samhliðagjöf með warfarini skal auka tíðni INR-mælinga þar sem segavarnaráhrif warfarins geta verið eflð.

Hvarfefni BCRP eða OATP1B

Samhliðagjöf asciminibs og hvarfefnis BCRP og OATP1B (rosuvastatin) jók AUC_{inf} fyrir rosuvastatin 2,18-falt og C_{max} 2,82-falt hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu 80 mg einu sinni á sólarhring.

Samhliðagjöf asciminibs í skammtinum 80 mg einu sinni á sólarhring og hvarfefnis OATP1B, CYP3A4 og P-gp (atorvastatin) jók AUC_{inf} fyrir atorvastatin 1,14-falt og C_{max} 1,24-falt hjá heilbrigðum einstaklingum. Ólíklegt er að milliverkanir sem hafa klíniska þýðingu komi fram á milli asciminibs og OATP1B hvarfefna.

Gæta skal varúðar við samhliðanotkun asciminibs í öllum ráðlögðum skömmtum og BCRP hvarfefna, þ.m.t. en ekki takmarkað við, sulfasalazin, methotrexat og rosuvastatin. Leita skal upplýsinga í samantekt á eiginleikum viðkomandi lyfs (SmPC) varðandi ráðleggingar um skammtaminnkun.

P-gp hvarfefni með þröngan lækningalegan stuðul

Samhliðagjöf asciminibs og P-gp hvarfefnis (digoxin) jók C_{max} fyrir digoxin 1,30-falt og AUC_{inf} 1,18-falt hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu 80 mg einu sinni á sólarhring.

Gæta skal varúðar við samhliðanotkun asciminibs í skammtinum 200 mg tvisvar á sólarhring og P-gp hvarfefna sem vitað er að hafa þröngan lækningalegan stuðul, þ.m.t. en ekki takmarkað við digoxin, dabigatran og colchicin. Ekki þarf að aðlaga skammta af asciminibi. Leita skal upplýsinga í samantekt á eiginleikum viðkomandi lyfs (SmPC) varðandi ráðleggingar um skammtaminnkun.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar / Getnaðarvarnir

Framkvæma skal þungunarpróf hjá konum sem geta orðið þungaðar áður en meðferð er hafin með asciminibi.

Konur sem geta orðið þungaðar og stunda kynlíf skulu nota örugga getnaðarvörn (með innan við 1% þungunartíðni) meðan á meðferð með asciminibi stendur og í a.m.k. 3 daga eftir að meðferð er hætt.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun asciminibs hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Asciminib er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar og ekki nota getnaðarvarnir. Upplýsa skal sjúklinginn um hugsanlega áhættu fyrir fóstur ef asciminib er notað á meðgöngu eða ef sjúklingur verður þungaður meðan á töku asciminibs stendur.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort asciminib/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjól. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif asciminibs á börn sem eru á brjósti eða á mjólkurframleiðslu. Vegna hugsanlegra alvarlegra aukaverkana á börn sem eru á brjósti á að hætta brjóstagjöf meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 3 daga eftir að meðferð með asciminibi er hætt.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif asciminibs á frjósemi hjá mönnum. Í rannsóknum á frjósemi hjá rottum hafði asciminib ekki áhrif á æxlun hjá karlkyns og kvenkyns rottum. Samt sem áður hefur aukaverkun hvað varðar hreyfanleika og fjölda sæðisfrumna komið fram hjá rottum með skammtinum 200 mg/kg/sólarhring (sjá kafla 5.3). Ekki er þekkt hvaða þýðingu þetta hefur fyrir menn.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Asciminib hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingum sem finna fyrir sundli, þreytu eða öðrum aukaverkunum (sjá kafla 4.8) sem hugsanlega hafa áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla er hins vegar ráðlagt að forðast slíkt meðan á þessum aukaverkunum stendur.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði (ASCEMBL, X2101 og ASC4FIRST rannsóknirnar)

Algengustu aukaverkanirnar af öllum stigum (tíðni $\geq 20\%$) hjá sjúklingum sem fengu asciminib voru stoðkerfisverkir (34,4%), blóðflagnafæð (28,1%), þreyta (25,4%), sýkingar í efri hluta öndunarfæra (24,8%), höfuðverkur (22,8%), daufkyrningafæð (21,8%), liðverkir (20,7%) og niðurgangur (20,7%).

Algengustu aukaverkanirnar af $\geq$ stigi 3 (tíðni $\geq 5\%$) hjá sjúklingum sem fengu asciminib voru blóðflagnafæð (16,5%), daufkyrningafæð (13,8%), hækkun brisensíma (9,4%) og háþrýstingur (9,2%).

Alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá 9,9% sjúklinga sem fengu asciminib. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar (tíðni $\geq 1\%$) voru fleiðruvökvi (1,6%), sýkingar í neðri hluta öndunarfæra (1,6%), blóðflagnafæð (1,3%), brisbólga (1,1%) og sótthiti (1,1%).

Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa með stökkbreytinguna T315I hjá sjúklingum sem eru ónæmir fyrir, þola ekki eða geta ekki notað ponatinib (X2101 rannsóknin)

Gagnamengið fyrir skammtinn 200 mg tvisvar á sólarhring takmarkast við 48 sjúklinga, en af þeim var meðferðarstyrkur $>90\%$ hjá 34 sjúklingum.

Algengustu aukaverkanirnar af öllum stigum (tíðni $\geq 20\%$) hjá sjúklingum sem fengu asciminib voru stoðkerfisverkir (41,7%), þreyta (35,4%), hækkun brisensíma (31,3%), niðurgangur (27,1%), ógleði (27,1%), hækkun lifrarendíma (25,0%), liðverkir (25,0%), hósti (22,9%), blóðflagnafæð (20,8%), uppköst (20,8%) og höfuðverkur (20,8%).

Algengustu aukaverkanirnar af $\geq$ stigi 3 (tíðni $\geq 5\%$) hjá sjúklingum sem fengu asciminib voru hækkun brisensíma (22,9%), blóðflagnafæð (16,7%), daufkyrningafæð (12,5%), hækkun lifrarendíma (10,4%), háþrýstingur (8,3%), blóðleysi (6,3%), uppköst (6,3%) og kviðverkir (6,3%).

Alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá 12,5% sjúklinga sem fengu asciminib. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar (tíðni $\geq 1\%$) voru kviðverkir (4,2%), uppköst (4,2%), sýkingar í neðri hluta öndunarfæra (4,2%), hægðatregða (2,1%), höfuðverkur (2,1%), verkur fyrir brjósti sem ekki tengist hjarta (2,1%) og fleiðruvökvi (2,1%).

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggisupplýsingar fyrir asciminib voru metnar í heild hjá 556 sjúklingum með Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði (Ph+ CML) í stöðugum fasa (CP) eða hröðunarfasa (AP) í 3. stigs lykilrannsókninni A2301 (ASCEMBL) og 1. stigs rannsókninni X2101 og með nýgreint Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa í 3. stigs lykilrannsókninni J12301 (ASC4FIRST). Í ASCEMBL (N=156) fengu sjúklingar asciminib sem einlyfjameðferð með skammti sem nam 40 mg tvisvar á sólarhring. Í X2101 (N=200) fengu sjúklingar asciminib sem einlyfjameðferð með skömmtum á bilinu 10 til 200 mg tvisvar á sólarhring og 80 til 200 mg einu sinni á sólarhring. Af þessum sjúklingum voru 48 með stökkbreytinguna T315I sem fengu 200 mg af asciminibi tvisvar á sólarhring. Í ASC4FIRST (N=200) fengu sjúklingar asciminib sem einlyfjameðferð með skammti sem nam 80 mg einu sinni á sólarhring. Í samantekt á gagnamengi var miðgildi lengdar á útsetningu fyrir asciminibi 123,29 vikur (á bilinu: 0,1 til 439 vikur).

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum (tafla 2) eru skráðar samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum. Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanir flokkaðar eftir tíðni og þær algengustu taldar upp fyrst. Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Auk þess er hver aukaverkun flokkuð eftir viðeigandi tíðni á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Tafla 2 Aukaverkanir sem komu fram við notkun asciminibs í klínískum rannsóknum

Flokkun eftir líffærum	Tíðniflokkur	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Sýking í efri hluta öndunarfæra ¹
	Algengar	Sýking í neðri hluta öndunarfæra ² , influensa
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðflagnafæð ³ , daufkyrningafæð ⁴ , blóðleysi ⁵
	Sjaldgæfar	Daufkyrningafæð ásamt hita, blóðfrumnafæð
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofnæmi
Innkirtlar	Algengar	Skjaldvakabrestur ⁶
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Blóðfituröskun ⁷
	Algengar	Minnkuð matarlyst, blóðsykurshækkun
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur, sundl
Augu	Algengar	Augþurrkur, þokusýn
Hjarta	Algengar	Hjartsláttarónot
Æðar	Mjög algengar	Háþrýstingur ⁸
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Hósti
	Algengar	Fleiðruvökvi, mæði, verkur fyrir brjósti sem ekki tengist hjarta
Meltingarfæri	Mjög algengar	Hækkun brisensíma ⁹ , uppköst, niðurgangur, ógleði, kviðverkir ¹⁰ , hægðatregða
	Algengar	Brisbólga ¹¹
Lifur og gall	Mjög algengar	Hækkun lifrarendíma ¹²
	Algengar	Hækkun gallrauða í blóði ¹³
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Útbrot ¹⁴ , kláði
	Algengar	Ofsakláði
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Stoðkerfisverkir ¹⁵ , liðverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta ¹⁶
	Algengar	Bjúgur ¹⁷ , sótthiti ¹⁸
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Hækkun kreatínkínasa í blóði
	Sjaldgæfar	QT lenging á hjartalínuriti

¹ Sýking í efri hluta öndunarfæra felur í sér: Sýking í efri hluta öndunarfæra, nefkoksbólga, kokbólga og nefslímubólga.

² Sýking í neðri hluta öndunarfæra felur í sér: Lungnabólga, berkjubólga og barka- og berkjubólga.

³ Blóðflagnafæð felur í sér: Blóðflagnafæð og fækkun blóðflagna.

⁴ Daufkyrningafæð felur í sér: Daufkyrningafæð og fækkun daufkyrninga.

⁵ Blóðleysi felur í sér: Blóðleysi, lækkun blóðrauða og blóðleysi með fækkun blóðfrumna af eðlilegri stærð (normocytic anaemia).

⁶ Skjaldvakabrestur felur í sér: Skjaldvakabrestur, sjálfnæmisskjaldkirtilsbólga, aukið stýrihormón skjaldkirtils í blóði, sjálfnæmisskjaldvakabrestur og frumkominn skjaldvakabrestur.

⁷ Blóðfituröskun felur í sér: Þríglýseríðhækkun, hækkun kólesteróls í blóði, kólesterólhækkun, hækkun þríglýseríða í blóði, blóðfituhækkun og blóðfituröskun.

⁸ Háþrýstingur felur í sér: Háþrýstingur og blóðþrýstingshækkun.

⁹ Hækkun brisensíma felur í sér: Hækkun lípasa, hækkun amýlása og lípasahækkun í blóði.

¹⁰ Kviðverkir fela í sér: Kviðverkir og verkir í efri hluta kviðar.

¹¹ Brisbólga felur í sér: Brisbólga og bráð brisbólga.

¹² Hækkun lifrarendíma felur í sér: Hækkun alanín-aminótransferasa, hækkun aspartat-aminótransferasa, hækkun gamma-glútamýltransferasa, hækkun transamínasa og transamínasahækkun í blóði.

¹³ Hækkun gallrauða í blóði felur í sér: Hækkun gallrauða í blóði, hækkun samtengds gallrauða og gallrauðadreyri.

¹⁴ Útbrot fela í sér: Útbrot, dröfnuörðuútbrot og kláðaútbrot.

¹⁵ Stoðkerfisverkir fela í sér: Verkir í útlimum, bakverkir, vöðvaverkir, beinverkir, stoðkerfisverkir, verkir í hálsi, stoðkerfisbrjóstverkir og óþægindi í stoðkerfi.

¹⁶ Þreyta felur í sér: Þreyta og þróttleysi.

¹⁷ Bjúgur felur í sér: Bjúgur og útlímabjúgur.

¹⁸ Sótthiti felur í sér: Sótthiti og hækkun líkamshita.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Mergbæling

Blóðflagnafæð kom fram hjá 28,1% sjúklinga sem fengu asciminib og tilkynnt var um slík viðbrögð af stigi 3 hjá 7% sjúklinga og stigi 4 hjá 9,5% sjúklinga. Hjá sjúklingum með blóðflagnafæð af $\geq$ stigi 3 var miðgildi tíma þar til fyrstu viðbrögð komu fram 6 vikur (á bilinu: 0,14 til 64,14 vikur) og miðgildi þess tíma sem viðbrögðin stóðu var 1,57 vika (95% CI, á bilinu: 1,14 til 2 vikur). Notkun var hætt til frambúðar hjá 2% sjúklinga sem fengu asciminib vegna blóðflagnafæðar, en notkun asciminibs var stöðvuð tímabundið hjá 12,6% sjúklinga vegna aukaverkunarinnar.

Blóðflagnafæð kom fram hjá 20,8% sjúklinga með stökkbreytinguna T315I sem fengu asciminib og tilkynnt var um slík viðbrögð af stigi 3 og 4 hjá 16,7% sjúklinga. Hjá sjúklingum með blóðflagnafæð af $\geq$ stigi 3 var miðgildi tíma þar til fyrstu viðbrögð komu fram 8,36 vikur (á bilinu: 1,43 til 38,43 vikur) og miðgildi þess tíma sem viðbrögðin stóðu var 4,29 vikur (95% CI, á bilinu: 1,71 til 5,71 vika). Notkun var hætt til frambúðar vegna blóðflagnafæðar hjá 2,1% sjúklinga með stökkbreytinguna T315I sem fengu asciminib, en notkun asciminibs var stöðvuð tímabundið hjá 6,3% sjúklinga vegna aukaverkunarinnar.

Daufkyrningafæð kom fram hjá 21,8% sjúklinga sem fengu asciminib og tilkynnt var um slík viðbrögð af stigi 3 hjá 7,6% sjúklinga og stigi 4 hjá 6,3% sjúklinga. Hjá sjúklingum með daufkyrningafæð af $\geq$ stigi 3 var miðgildi tíma þar til fyrstu viðbrögð komu fram 7,14 vikur (á bilinu: 0,14 til 180,14 vikur) og miðgildi þess tíma sem viðbrögðin stóðu var 1,86 vika (95% CI, á bilinu: 1,29 til 2 vikur). Notkun var hætt til frambúðar hjá 1,3% sjúklinga sem fengu asciminib vegna daufkyrningafæðar, en notkun asciminibs var stöðvuð tímabundið hjá 9,4% sjúklinga vegna aukaverkunarinnar.

Daufkyrningafæð kom fram hjá 16,7% sjúklinga með stökkbreytinguna T315I sem fengu asciminib og tilkynnt var um slík viðbrögð af stigi 3 og 4 hjá 12,5% sjúklinga. Hjá sjúklingum með daufkyrningafæð af $\geq$ stigi 3 var miðgildi tíma þar til fyrstu viðbrögð komu fram 4,14 vikur (á bilinu: 0,14 til 16,57 vikur) og miðgildi þess tíma sem viðbrögðin stóðu var 2,86 vikur (95% CI, á bilinu: 1,57 til 4,57 vikur). Notkun var hætt til frambúðar vegna daufkyrningafæðar hjá 2,1% sjúklinga með stökkbreytinguna T315I sem fengu asciminib, en notkun asciminibs var stöðvuð tímabundið hjá 2,1% sjúklinga vegna aukaverkunarinnar.

Blóðleysi kom fram hjá 12,9% sjúklinga sem fengu asciminib og slík viðbrögð komu fram af stigi 3 hjá 4,1% sjúklinga. Hjá sjúklingum með blóðleysi af $\geq$ stigi 3 var miðgildi tíma þar til fyrstu viðbrögð komu fram 24,14 vikur (á bilinu: 0,14 til 207 vikur) og miðgildi þess tíma sem viðbrögðin stóðu var 0,86 vikur (95% CI, á bilinu: 0,29 til 1,71 vika). Notkun asciminibs var stöðvuð tímabundið hjá 0,5% sjúklinga vegna aukaverkunarinnar.

Blóðleysi kom fram hjá 10,4% sjúklinga með stökkbreytinguna T315I sem fengu asciminib og slík viðbrögð komu fram af stigi 3 og 4 hjá 6,3% sjúklinga. Hjá sjúklingum með blóðleysi af $\geq$ stigi 3 var miðgildi tíma þar til fyrstu viðbrögð komu fram 38,43 vikur (á bilinu: 24,14 til 131 vika) og miðgildi þess tíma sem viðbrögðin stóðu var 0,86 vikur (95% CI, á bilinu: 0,14 til NE [ekki hægt að meta] vikur).

Eiturverkanir á bris

Brisbólga kom fram hjá 2% sjúklinga sem fengu asciminib og slík viðbrögð komu fram af stigi 3 hjá 1,1% sjúklinga. Notkun var hætt til frambúðar hjá 0,5% sjúklinga sem fengu asciminib vegna brisbólgu, en notkun asciminibs var stöðvuð tímabundið hjá 1,1% sjúklinga vegna aukaverkunarinnar. Vart varð við einkennalausla hækkun lípasa og amýlase í sermi hjá 19,8% sjúklinga sem fengu asciminib og slík viðbrögð komu fram af stigi 3 hjá 7,4% sjúklinga og af stigi 4 hjá 2% sjúklinga. Hjá sjúklingum með hækkun brisensím var notkun asciminibs stöðvuð til frambúðar hjá 2% sjúklinga vegna aukaverkunarinnar.

Brisbólga kom fram hjá 2,1% sjúklinga með stökkbreytinguna T315I sem fengu asciminib. Vart varð við hækkun lípasa og amýlase í sermi hjá 31,3% sjúklinga með stökkbreytinguna T315I sem fengu asciminib og slík viðbrögð komu fram af stigi 3 og 4 hjá 22,9% sjúklinga. Notkun var hætt til

frambúðar vegna hækkunar brisensíma hjá 2,1% sjúklinga með stökkbreytinguna T315I sem fengu asciminib, en notkun asciminibs var stöðvuð tímabundið hjá 16,7% sjúklinga vegna aukaverkunarinnar.

Lenging QT-bils

Lenging QT-bils á hjartalínuriti kom fram hjá 0,9% sjúklinga sem fengu asciminib. Í klínísku rannsókninni ASCEMBL reyndist lenging QTcF-bils meiri en 500 millisekúndur (ms) hjá einum sjúklingi auk þess sem QTcF-bilið jókst um meira en 60 ms frá upphafsgildi og einn sjúklingur var með lengingu QTcF-bils þar sem QTcF-bilið jókst um meira en 60 ms frá upphafsgildi.

Háþrýstingur

Háþrýstingur kom fram hjá 17,1% sjúklinga sem fengu asciminib og slík viðbrögð komu fram af stigi 3 hjá 9% sjúklinga og af stigi 4 hjá 0,2% sjúklinga. Hjá sjúklingum með háþrýsting af $\geq$ stigi 3 var miðgildi tíma þar til fyrstu viðbrögð komu fram 40,14 vikur (á bilinu: 0,14 til 365 vikur). Notkun asciminibs var stöðvuð tímabundið hjá 0,9% sjúklinga vegna aukaverkunarinnar.

Háþrýstingur kom fram hjá 14,6% sjúklinga með stökkbreytinguna T315I sem fengu asciminib og slík viðbrögð komu fram af stigi 3 og 4 hjá 8,3% sjúklinga. Hjá sjúklingum með háþrýsting af $\geq$ stigi 3 var miðgildi tíma þar til fyrstu viðbrögð komu fram 32,64 vikur (á bilinu: 11,14 til 277,3 vikur) og miðgildi þess tíma sem viðbrögðin stóðu var 7,57 vikur (95% CI, á bilinu: 2,14 til NE vikur).

Frávik í rannsóknaniðurstöðum

Í ASCEMBL rannsókninni kom lækkun fosfatgilda fram sem frávik í rannsóknaniðurstöðum hjá 17,9% (af öllum stigum) og 7,1% (stig 3/4) þeirra 156 sjúklinga sem fengu asciminib 40 mg tvisvar á sólarhring. Í ASC4FIRST rannsókninni kom lækkun fosfatgilda miðað við eðlileg gildi fram sem frávik í rannsóknaniðurstöðum hjá 20,5% (af öllum stigum) þeirra 200 sjúklinga sem fengu asciminib 80 mg einu sinni á sólarhring.

Í X2101 rannsókninni kom lækkun fosfatgilda fram sem frávik í rannsóknaniðurstöðum hjá 47,9% (af öllum stigum) og 8,3% (stig 3/4) þeirra 48 sjúklinga sem fengu asciminib 200 mg tvisvar á sólarhring.

Aukning á gildum ALAT, ASAT og gallrauða kom fram sem frávik í rannsóknarniðurstöðum hjá 50%, 37,5% og 25% (af öllum stigum) þeirra 48 sjúklinga sem fengu asciminib í skammtinum 200 mg tvisvar á sólarhring, tilgreint í sömu röð. Greint var frá aukningu á ALAT af $\geq$ stigi 3 hjá 8,3% þessara sjúklinga og aukningu á ASAT af $\geq$ stigi 3 hjá 2,1% þessara sjúklinga.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Í klínískum rannsóknum var asciminib gefið í skömmtum allt að 280 mg tvisvar á sólarhring án vísbendinga um auknar eiturverkanir.

Hefja skal almennar stuðningsaðgerðir og einkennamiðaða meðferð ef grunur leikur á um ofskömmtn.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf (antineoplastic agents), próteínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01EA06

Verkunarháttur

Asciminib er kröftugur hemill á ABL/BCR::ABL1 týrósin-kínasa. Asciminib hamlar virkni ABL1 kínasa í BCR::ABL1 samrunapróteininu með því að beinast sértækt og markvisst gegn ABL myristoyl rýminu.

Lyfhrif

In vitro hamlar asciminib týrósin-kínasavirkni ABL1 við meðalgildi IC_{50} sem eru lægri en 3 nanómól. Í krabbameinsfrumum úr sjúklingum hamlar asciminib einkum fjölgun frumna sem fela í sér BCR::ABL1 og eru með IC_{50} gildi á bilinu 1 til 25 nanómól. Í frumum sem breytt hefur verið á þann hátt að þær tjá annaðhvort villigerð BCR::ABL1 eða stökkbreytta T315I gerð þess hamlar asciminib frumuvexti við meðalgildi IC_{50} sem nema $0,61 \pm 0,21$ og $7,64 \pm 3,22$ nanómól, í þessari röð.

Í músalíkönunum byggðum á ósamgena græðlingum fyrir langvinnt kyrningahvítblæði hamlaði asciminib með skammtaháðum hætti vexti æxla sem fólu ýmist í sér villigerðina eða stökkbreyttu T315I gerðina af BCR::ABL1 og minnkun æxla kom fram við skammta sem voru stærri en 7,5 mg/kg eða 30 mg/kg tvisvar á sólarhring, í þessari röð.

Raflífeðlisfræði hjartans

Meðferð með asciminibi hefur verið sett í samhengi við lengingu á QT-bili sem tengist útsetningu.

Fylgni milli þéttni asciminibs og áætlaðrar meðalbreytingar frá upphafsgildi QT-bils, með Fridericia-leiðréttingu ($\Delta QTcF$), var metin hjá 239 sjúklingum með Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði (Ph+ CML) eða Ph+ brátt eitilfrumuhvítblæði (Ph+ ALL) sem fengu asciminib í skömmtum á bilinu 10 til 280 mg tvisvar á sólarhring og 80 til 200 mg einu sinni á sólarhring. Áætlað meðalgildi $\Delta QTcF$ var 3,35 ms (efri mörk 90% CI: 4,43 ms) fyrir 40 mg skammt af asciminibi sem tekinn var tvisvar á sólarhring, 3,64 ms (efri mörk 90% CI: 4,68 ms) fyrir 80 mg skammt sem tekinn var einu sinni á sólarhring og 5,37 ms (efri mörk 90% CI: 6,77 ms) fyrir 200 mg skammt sem tekinn var tvisvar á sólarhring (sjá kafla 4.4).

Verkun og öryggi

Nýgreint Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa (Ph+ CML-CP)

Klínísk verkun og öryggi asciminibs við meðferð sjúklinga með nýgreint Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa voru metin í fjölsetra, slembiröðuðu og opnu 3. stigs rannsókninni ASC4FIRST sem var með virkum samanburði.

Í þessari rannsókn var alls 405 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá annaðhvort asciminib eða týrósin-kínasahemil sem valinn var af rannsakandanum (investigator-selected tyrosine kinase inhibitor [IS TKI]). Fyrir slembiröðunina valdi rannsakandinn týrósin-kínasahemilinn (imatinib eða annarrar kynslóðar (2G) týrósin-kínasahemil) til þess að nota ef viðkomandi yrði slembiraðað í samanburðarhópinn, út frá einkennum sjúklings og öðrum samhliða sjúkdómum. Sjúklingunum var lagskipt samkvæmt EUTOS (European Treatment and Outcome Study) áhættuhópum (lítil, miðlungsmikil, mikil) fyrir langtímalífun (ELTS) og vali á týrósin-kínasahemli fyrir slembiröðun (hópar sem fengu imatinib eða 2G týrósin-kínasahemil). Sjúklingar héldu áfram meðferð þar til vart varð við óviðunandi eiturvekanir eða meðferðarrest.

Sjúklingarnir voru 36,8% kvenkyns og 63,2% karlkyns og miðgildi aldurs var 51 ár (á bilinu: 18 til 86 ár). Af þessum 405 sjúklingum voru 23,5% á aldrinum 65 ára og eldri en 6,2% voru 75 ára eða

eldri. Sjúklingarnir voru hvítir (53,8%), asískir (44,4%), svartir (1%) og 0,7% voru af óþekktum uppruna. Lýðfræðileg einkenni þeirra sem fengu imatinib (N=203) og þeirra sem fengu 2G týrósínkínasahemil (N=202) voru eftirfarandi:

- Miðgildi aldurs: 55 ár og 43 ár, talið í sömu röð;
- ELTS hópur í mikilli áhættu: 8,4% og 13,9%, talið í sömu röð;
- Framingham hópur í mikilli hættu á hjarta- og æðasjúkdómum: 35,5% og 17,8%, talið í sömu röð.

Lýðfræðileg einkenni voru í jafnvægi milli hópanna sem fengu asciminib og týrósínkínasahemil sem valinn var af rannsakandanum, sem og milli hópanna sem fengu imatinib og 2G týrósínkínasahemil.

Af sjúklingunum 405 fengu 200 asciminib og 201 fékk týrósínkínasahemil sem valinn var af rannsakandanum. Af sjúklingunum 201 sem fengu týrósínkínasahemil sem valinn var af rannsakandanum, fengu 99 meðferð með imatinibi, 49 með nilotinibi, 42 með dasatinibi og 11 með bosutinibi. Fjórir sjúklingar fengu enga meðferð.

Miðgildi lengdar slembiröðuðu meðferðarinnar var 26,6 mánuðir (á bilinu: 0,16 til 35,58 mánuðir) hjá sjúklingum sem fengu asciminib og 25 mánuðir (á bilinu: 0,3 til 34,53 mánuðir) hjá sjúklingum sem fengu týrósínkínasahemil sem valinn var af rannsakandanum. Eftir 96 vikur voru 81,6% sjúklinganna sem fengu asciminib og 60,3% sjúklinganna sem fengu týrósínkínasahemil sem valinn var af rannsakandanum enn á meðferð.

Niðurstöður

Rannsóknin hafði fleiri en eitt meginmarkmið við mat á meiriháttar sameindasvörun (MMR) eftir 48 vikur. Eitt af meginmarkmiðunum var að meta asciminib samanborið við týrósínkínasahemil sem valinn var af rannsakandanum. Annað meginmarkmiðið var að meta asciminib samanborið við týrósínkínasahemil sem valinn var af rannsakandanum innan hópsins sem fékk imatinib.

Lykilaukamarkmiðið var að meta meiriháttar sameindasvörun eftir 96 vikur fyrir asciminib samanborið við bæði týrósínkínasahemil sem valinn var af rannsakandanum og týrósínkínasahemil sem valinn var af rannsakandanum innan hópsins sem fékk imatinib. Aukamarkmið var að meta meiriháttar sameindasvörun eftir 48 og 96 vikur fyrir asciminib samanborið við týrósínkínasahemil sem valinn var af rannsakandanum innan hópsins sem fékk 2G týrósínkínasahemil.

Samantekt á megin verkunarniðurstöðum úr ASC4FIRST rannsókninni er að finna í töflu 3.

Tafla 3 Verkunarniðurstöður hjá nýgreindum sjúklingum með Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa (ASC4FIRST)

Asciminib 80 mg einu sinni á sólarhring	IS TKIs ¹ 100-400 mg einu sinni eða tvisvar á sólarhring			Mismunur (95% CI) ²	p-gildi	
	Allir sjúklingar (N=204)	Imatinib hópur (N=102)	2G TKIs hópur (N=102)			
Tíðni MMR, % (95% CI) eftir 48 vikur						
Allir sjúklingar (N=201)	67,66 (60,72; 74,07)	49,02 (41,97; 56,10)			18,88 (9,59; 28,17)	<0,001 ³
Imatinib hópur (N=101)	69,31 (59,34; 78,10)		40,2 (30,61; 50,37)		29,55 (16,91; 42,18)	<0,001 ⁴
2G TKIs hópur (N=100)	66 (55,85; 75,18)			57,84 (47,66; 67,56)	8,17 (-5,14; 21,47)	Ekki prófað formlega
Tíðni MMR, % (95% CI) eftir 96 vikur						
Allir sjúklingar (N=201)	74,13 (67,50; 80,03)	51,96 (44,87; 58,99)			22,42 (13,55; 31,29)	<0,001 ³
Imatinib hópur (N=101)	76,24 (66,74; 84,14)		47,06 (37,10; 57,20)		29,68 (17,57; 41,79)	<0,001 ⁴
2G TKIs hópur (N=100)	72 (62,13; 80,52)			56,86 (46,68; 66,63)	15,14 (2,32; 27,95)	Ekki prófað formlega
Skammstafanir: MMR, meiriháttar sameindasvörun (BCR::ABL1IS ≤0,1%); IS TKIs, týrósínkínasahemlar sem valdir voru af rannsakandanum; 2G TKIs, annarrar kynslóðar týrósínkínasahemlar; PRS TKI, val á týrósínkínasahemli fyrir slembiröðunina.						
¹ IS TKIs fela í sér imatinib (400 mg einu sinni á sólarhring) og 2G TKIs, þ.e. nilotinib (300 mg tvisvar á sólarhring), dasatinib (100 mg einu sinni á sólarhring) eða bosutinib (400 mg einu sinni á sólarhring).						
² Áætlað með því að nota almennan áhættumun lagskiptan eftir PRS TKI og ELTS áhættuhópum í upphafi.						
³ Aðlagð p-gildi með Cochran-Mantel-Haenszel einhliða prófi með lagskiptingu eftir PRS TKI og ELTS áhættuhópum í upphafi.						
⁴ Aðlagð p-gildi með Cochran-Mantel-Haenszel einhliða prófi með lagskiptingu eftir ELTS áhættuhópum í upphafi.						

Miðgildi tíma fram að meiriháttar sameindasvörun (MMR) var 24,3 vikur (95% CI: 24,1 til 24,6 vikur) hjá sjúklingum sem fengu asciminib, 36,4 vikur (95% CI: 36,1 til 48,6 vikur) hjá sjúklingum sem fengu týrósínkínasahemil sem valinn var af rannsakandanum, 48,6 vikur (95% CI: 36 til 60 vikur) hjá sjúklingum sem fengu týrósínkínasahemil sem valinn var af rannsakandanum innan hópsins sem fékk imatinib og 36,1 vika (95% CI: 24,4 til 48,1 vika) hjá sjúklingum sem fengu týrósínkínasahemil sem valinn var af rannsakandanum innan hópsins sem fékk 2G týrósínkínasahemil.

Tíðni meiriháttar sameindasvörunar eftir 96 vikur eftir ELTS áhættuhópum hjá sjúklingum sem fengu asciminib, týrósínkínasahemil sem valinn var af rannsakandanum, týrósínkínasahemil sem valinn var af rannsakandanum innan hópsins sem fékk imatinib og týrósínkínasahemil sem valinn var af rannsakandanum innan hópsins sem fékk 2G týrósínkínasahemil var: 80,3%, 64,8%, 62,5% og 67,2% hjá þeim sem voru í lítilli áhættu, talið í sömu röð; 66,1%, 35,1%, 23,3% og 48,2% hjá þeim sem voru í miðlungsmikilli áhættu, talið í sömu röð; 60,9%, 22,7%, 12,5% og 28,6% hjá þeim sem voru í mikilli áhættu, talið í sömu röð.

Eftir 96 vikur var tíðni MR4.0 sem náðist hjá sjúklingum sem fengu asciminib, týrósínkínasahemil sem valinn var af rannsakandanum, týrósínkínasahemil sem valinn var af rannsakandanum innan hópsins sem fékk imatinib og týrósínkínasahemil sem valinn var af rannsakandanum innan hópsins sem fékk 2G týrósínkínasahemil: 52,7%, 34,3%, 28,4% og 40,2%, talið í sömu röð. Eftir 96 vikur var tíðni MR4.5 sem náðist hjá sjúklingum sem fengu asciminib, týrósínkínasahemil sem valinn var af rannsakandanum, týrósínkínasahemil sem valinn var af rannsakandanum innan hópsins sem fékk imatinib og týrósínkínasahemil sem valinn var af rannsakandanum innan hópsins sem fékk 2G týrósínkínasahemil: 36,3%, 21,6%, 15,7% og 27,5%, talið í sömu röð.

Hættuhlutfall tímans þar til rannsóknarmeðferðinni var hætt vegna aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu asciminib samanborið við 2G týrósínkínasahemil og asciminib samanborið við imatinib er 0,46 (95% CI: 0,215; 0,997) og 0,38 (95% CI: 0,178; 0,818), talið í sömu röð. Líkur á að meðferðinni væri hætt vegna aukaverkana á fyrstu 24 mánuðum meðferðar voru 5,5% (95% CI: 2,9; 9,3) hjá sjúklingum sem fengu asciminib, 13,1% (95% CI: 7,4; 20,6) hjá sjúklingum sem fengu imatinib og 12,7% (95% CI: 7,1; 20) hjá sjúklingum sem fengu 2G týrósínkínasahemil.

Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa sem áður hefur verið meðhöndlað með tveimur eða fleiri týrósínkínasahemlum

ASCEMBL

Klínísk verkun og öryggi asciminibs við meðferð sjúklinga með Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa (Ph+ CML-CP) sem hafa orðið fyrir meðferðarþresti eða fengið óþol við notkun tveggja eða fleiri týrósínkínasahemla voru metin í fjölsetra, slembiröðuðu og opnu 3. stigs rannsókninni ASCEMBL sem var með virkum samanburði. Þol (resistance) fyrir síðasta týrósínkínasahemli var skilgreint sem eitthvað af eftirfarandi: Skortur á annaðhvort blóðsvörun eða litningasvörun eftir 3 mánuði; BCR::ABL1 (samkvæmt alþjóðlega kvarðanum [international scale (IS)]) >10% eftir 6 mánuði eða síðar; >65% Ph+ miðstig (metaphases) eftir 6 mánuði eða >35% eftir 12 mánuði eða síðar; skortur á fullri blóðsvörun (CHR), litningasvörun að hluta til (PCyR), fullri litningasvörun (CCyR) eða meiriháttar sameindasvörun (MMR) á hvaða tímapunkti sem er; nýjar BCR::ABL1 stökkbreytingar sem kunna að valda þoli fyrir rannsóknarlyfinu eða einræktarþróun í Ph+ miðstig á hvaða tímapunkti sem er. Óþol (intolerance) gagnvart síðasta týrósínkínasahemli var skilgreint sem aðrar eiturvekanir en blóðmeinafræðilegar sem svara ekki ákjósanlegustu meðferð eða sem blóðmeinafræðilegar eiturvekanir sem koma fram á ný eftir minnkun skammta í minnsta ráðlagða skammt.

Í þessari rannsókn var alls 233 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 2:1 og lagskipt samkvæmt stöðu hvað varðar meiriháttar litningasvörun (MCyR) við upphafsgildi til að fá ýmist 40 mg af asciminibi tvisvar á sólarhring (N=157) eða 500 mg af bosutinibi einu sinni á sólarhring (N=76). Sjúklingar sem þekkt var að væru með T315I og/eða V299L stökkbreytingar á einhverjum tímapunkti áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni tóku ekki þátt í ASCEMBL. Sjúklingar héldu áfram meðferð þar til vart varð við óviðunandi eiturvekanir eða meðferðarþrest.

Sjúklingar með Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa sem hafa áður fengið meðferð með tveimur eða fleiri týrósínkínasahemlum voru 51,5% kvenkyns og 48,5% karlkyns og miðgildi aldurs var 52 ár (á bilinu: 19 til 83 ár). Af þessum 233 sjúklingum voru 18,9% á aldrinum 65 ára og eldri en 2,6% voru 75 ára eða eldri. Sjúklingarnir voru hvítir (74,7%), asískir (14,2%) og svartir (4,3%). Af þessum 233 sjúklingum voru 80,7% með ECOG færnistöðu 0 og 18% ECOG færnistöðu 1. Það hlutfall sjúklinga sem áður hafði fengið 2, 3, 4, 5 eða fleiri umferðir af týrósínkínasahemlum var 48,1%, 31,3%, 14,6% og 6%, talið í sömu röð.

Miðgildi slembiraðaðrar meðferðarlengdar var 156 vikur (á bilinu: 0,1 til 256,3 vikur) hjá sjúklingum sem fengu asciminib og 30,5 vikur (á bilinu: 1 til 239,3 vikur) hjá sjúklingum sem fengu bosutinib.

Niðurstöður

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var tíðni meiriháttar sameindasvörunar eftir 24 vikur og lykil aukaendapunktur var tíðni meiriháttar sameindasvörunar eftir 96 vikur. Meiriháttar sameindasvörun er skilgreind sem BCR::ABL1 IS hlutfall $\leq 0,1\%$. Aðrir aukaendapunktar voru full litningasvörun eftir 24 og 96 vikur, skilgreint sem engin Filadelfíu-jákvæð miðstig í beinmerg við skoðun minnst 20 miðstiga.

Samantekt á megin verkunarniðurstöðum úr ASCEMBL rannsókninni er að finna í töflu 4.

Tafla 4 Verkunarniðurstöður hjá sjúklingum með Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa sem hafa áður fengið meðferð með tveimur eða fleiri týrósínínasahemlum (ASCEMBL)

	Asciminib 40 mg tvisvar á sólarhring	Bosutinib 500 mg einu sinni á sólarhring	Mismunur (95% CI)¹	p-gildi
	N=157	N=76		
Tíðni meiriháttar sameindasvörunar, % (95% CI) eftir 24 vikur	25,48 (18,87; 33,04)	13,16 (6,49; 22,87)	12,24 (2,19; 22,30)	0,029 ²
Tíðni meiriháttar sameindasvörunar, % (95% CI) eftir 96 vikur	37,58 (29,99; 45,65)	15,79 (8,43; 25,96)	21,74 (10,53; 32,95)	0,001 ²
	N=103³	N=62³		
Tíðni fullrar litningasvörunar, % (95% CI) eftir 24 vikur	40,78 (31,20; 50,90)	24,19 (14,22; 36,74)	17,30 (3,62; 30,99)	Ekki formlega prófað
Tíðni fullrar litningasvörunar, % (95% CI) eftir 96 vikur	39,81 (30,29; 49,92)	16,13 (8,02; 27,67)	23,87 (10,3; 37,43)	Ekki formlega prófað

¹ Aðlagð með tilliti til stöðu meiriháttar litningasvörunar í upphafi

² Tvíhliða Cochran-Mantel-Haenszel próf með lagskiptingu eftir stöðu meiriháttar litningasvörunar í upphafi

³ Greining á fullri litningasvörun, byggð á sjúklingum sem ekki sýndu fulla litningasvörun í upphafi

Aðal- og lykil aukaendapunktur voru þeir einu sem voru formlega prófaðir fyrir tölfræðilegri marktækni samkvæmt aðferðalýsingu.

Í ASCEMBL greindust ein eða fleiri BCR::ABL1 stökkbreytingar í upphafi hjá 12,7% sjúklinga á meðferð með asciminibi og hjá 13,2% sjúklinga sem fengu bosutinib. Meiriháttar sameindasvörun eftir 24 vikur kom fram hjá 35,3% sjúklinga sem fengu asciminib og voru með BCR::ABL1 stökkbreytingu í upphafi og hjá 24,8% sjúklinga sem fengu asciminib en voru ekki með BCR::ABL1 stökkbreytingu í upphafi. Meiriháttar sameindasvörun eftir 24 vikur kom fram hjá 25% sjúklinga sem fengu bosutinib og voru með einhverja stökkbreytingu í upphafi og hjá 11,1% sjúklinga sem fengu bosutinib en voru ekki með neina stökkbreytingu í upphafi. Tíðni meiriháttar sameindasvörunar eftir 24 vikur hjá sjúklingum þar sem meðferðin með slembiröðun var þriðja, fjórða, fimmta eða síðari umferð með týrósínínasahemlum var 29,3%, 25% og 16,1% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með asciminibi og 20%, 13,8% og 0% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með bosutinibi, talið í sömu röð.

Samkvæmt Kaplan-Meier mati var áætlað hlutfall sjúklinga sem fengu asciminib og héldu meiriháttar sameindasvörun í a.m.k. 120 vikur 97% (95% CI: 88,6; 99,2).

ASC4OPT

Lagt var mat á klíniska verkun og öryggi asciminibs 40 mg tvisvar á sólarhring og 80 mg einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum með Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa sem hafa áður fengið meðferð með tveimur eða fleiri týrósínínasahemlum í fjölsetra, opinni 3. stigs rannsókn á bestun meðferðar (treatment optimisation study) A2302 (ASC4OPT). Í rannsókninni var 169 sjúklingum slembiraðað 1:1 þannig að þeir fengu annaðhvort 40 mg tvisvar á sólarhring (n=85) eða 80 mg einu sinni á sólarhring (n=84). Meginmarkmiðið var að meta heildar meiriháttar sameindasvörun asciminibs eftir 48 vikur. Niðurstöðurnar eru settar fram í töflu 5.

Tafla 5 Verkunarniðurstöður hjá sjúklingum með Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa sem hafa áður fengið meðferð með tveimur eða fleiri týrósínkínasahemlum (ASC4OPT)

	Asciminib 40 mg tvisvar á sólarhring og 80 mg einu sinni á sólarhring	Asciminib 40 mg tvisvar á sólarhring	Asciminib 80 mg einu sinni á sólarhring	Mismunur (95%CI) ²	p-gildi
	N=169	N=85	N=84		
Tíðni meiriháttar sameindasvörunar, % (95% CI) ¹ eftir 48 vikur	38,46 (31,09; 46,24)	42,35 (31,70; 53,55)	34,52 (24,48; 45,69)	-7,83 (-22,45; 6,79)	Ekki formlega prófað

¹ Clopper-Pearson 95% CI fyrir tíðni svörunar

² Ólagskipt Wald 95% CI

Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa með stökkbreytinguna T315I hjá sjúklingum sem eru ónæmir fyrir, þola ekki eða geta ekki notað ponatinib

Verkun og öryggi asciminibs í meðferð hjá sjúklingum með Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa með stökkbreytinguna T315I var metið í fyrstu rannsókn hjá mönnum (first-in-human) sem var fjölsetra, opna 1. stigs rannsóknin X2101.

Í rannsókninni voru sjúklingar með Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa og stökkbreytinguna T315I sem fengu meðferð með asciminibi í mismunandi skömmtum. Sjúklingar (N=48) með Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa og stökkbreytinguna T315I fengu asciminib í skammti sem var 200 mg tvisvar á sólarhring. Af þessum 48 sjúklingum höfðu 29 sjúklingar áður fengið meðferð með ponatinibi og 19 sem höfðu ekki áður fengið ponatinib meðferð. Sjúklingar héldu áfram meðferð þar til óásættanleg eiturverkun eða meðferðarrestur kom fram.

Af þeim sjúklingum sem voru með Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa og stökkbreytinguna T315I sem fengu asciminib í skammtinum 200 mg tvisvar á sólarhring (N=48) voru 77,1% karlar og 22,9% konur, aldur var 57 ár að miðgildi (á bilinu: 26 til 86 ára). Af þessum 48 sjúklingum voru 33,3% 65 ára og eldri og 8,3% voru 75 ára og eldri. Sjúklingar voru hvítir (47,9%), asískir (25%) og svartir (2,1%). Sjötíu og fimm prósent voru með ECOG færniskorið 0 og 25% með ECOG færniskorið 1. Sjúklingar sem höfðu áður fengið 1, 2, 3, 4 og 5 eða fleiri meðferðir með týrósínkínasahemlum voru 16,7%, 31,3%, 35,4%, 14,6% og 2,1%, talið upp í sömu röð. Lengd meðferðar var 181,7 vikur að miðgildi (á bilinu: 2 til 312 vikur).

Niðurstöður

Meiriháttar sameindasvörun (MMR) er skilgreind sem BCR::ABL1 IS hlutfall $\leq 0,1\%$. Hlutfall meiriháttar sameindasvörunar hjá sjúklingum sem hægt var að meta (N=45) og fengu meðferð með asciminibi eftir 24 vikur var 30,8% (90% CI: 16,3%, 48,7%) fyrir sjúklinga sem höfðu áður fengið meðferð með ponatinibi (N=26). Meiriháttar sameindasvörun eftir 96 vikur náðist hjá 34,6% sjúklinga sem höfðu áður fengið meðferð með ponatinibi.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Scemblix hjá einum eða fleiri undirhópum barna við langvinnu kyrningahvítblæði (sjá kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Asciminib frásogast hratt og miðgildi hámarksgildis í plasma (T_{max}) var náð 2 til 3 klst. eftir inntöku, óháð skammti. Margfeldismeðaltal (geoCV%) fyrir C_{max} er 793 ng/ml (49%), 5.262 ng*klst./ml (48%) fyrir AUC_{tau} og 263 ng/ml (68%) fyrir C_{min} við jafnvægi eftir gjöf 40 mg skammts af asciminibi tvisvar á sólarhring. Margfeldismeðaltal (geoCV%) fyrir C_{max} er 1.781 ng/ml (23%), 15.112 ng*klst./ml (28%) fyrir AUC_{tau} og 193 ng/ml (40%) fyrir C_{min} við jafnvægi eftir gjöf 80 mg skammts af asciminibi einu sinni á sólarhring. Margfeldismeðaltal (geoCV%) er 5.642 ng/ml (40%) fyrir C_{max} , 37.547 ng*klst./ml (41%) fyrir AUC_{tau} og 2.715 ng/ml (58%) fyrir C_{min} við jafnvægi eftir gjöf 200 mg af asciminibi tvisvar á sólarhring. Samkvæmt lífeðlisfræðilegum lyfjahvarfalíkönunum er talið að frásög asciminibs sé u.þ.b. 100%, en aðgengi sé u.þ.b. 73%.

Aðgengi asciminibs kann að minnka við samhliðagjöf lyfja til inntöku sem innihalda hýdroxýprópýl- β -cyclodextrin sem hjálparefni. Við samhliðagjöf margra skammta af itraconazol mixtúru sem inniheldur hýdroxýprópýl- β -cyclodextrin sem nemur alls 8 g í hverjum skammti og 40 mg skammts af asciminibi lækkaði AUC_{inf} gildi fyrir asciminib um 40,2% hjá heilbrigðum einstaklingum.

Áhrif fæðu

Neysla fæðu minnkar aðgengi asciminibs og fiturík máltíð hefur meiri áhrif á lyfjahvörf asciminibs en fitulítill máltíð. AUC gildi asciminibs lækkar um 62,3% við fituríka máltíð og um 30% við fitulítla máltíð samanborið við fastandi ástand (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Dreifingarrúmmál asciminibs við jafnvægi er 111 lítrar samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Asciminib dreifist að mestu leyti í plasma og hlutfall þessi í blóði/plasma er að meðaltali 0,58, óháð skammti samkvæmt *in vitro* upplýsingum. Asciminib er próteinbundið í plasma hjá mönnum sem nemur 97,3%, óháð skammti.

Umbrot

Asciminib umbrotnar að mestu við oxun fyrir tilstilli CYP3A4 og við glúkúróníð-tengingu fyrir tilstilli UGT2B7 og UGT2B17. Meginefnið í plasma er asciminib (92,7% af gefnum skammti).

Brotthvarf

Asciminib hverfur að mestu brott við útskilnað í hægðum, en einnig að litlu leyti um nýru. Áttatíu prósent af skammti asciminibs komu fram í hægðum og 11% í þvagi hjá heilbrigðum einstaklingum eftir inntöku staks 80 mg skammts af [^{14}C]-merktu asciminibi. Brotthvarf óbreytts asciminibs í hægðum er sem nemur 56,7% af gefnum skammti.

Brotthvarf asciminibs með galli verður fyrir tilstilli BCRP.

Heildarúthreinsun asciminibs (CL/F) er 7 l/klst. eftir heildarsólarhringsskammt sem nemur 80 mg, samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Helmingunartími brotthvarfs asciminibs er á bilinu 7 til 15 klst. eftir heildarsólarhringsskammt sem nemur 80 mg.

Línulegt/ólínulegt samband

Asciminib sýnir dálitla aukningu á útsetningu við jafnvægi (AUC og C_{max}) sem var meiri en í réttu hlutfalli við skammt, við skammta á bilinu 10 til 200 mg sem voru gefnir einu sinni eða tvisvar á sólarhring.

Margfeldis meðaltal uppsöfnunarhlutfalls er u.þ.b. 2-falt. Jafnvægi er náð innan 3 daga með 40 mg skammti sem tekinn er tvisvar á sólarhring.

Mat á tengslum útsetningar og svörunar fyrir 40 mg tvisvar á sólarhring og 80 mg einu sinni á sólarhring

Samkvæmt líkani fyrir útsetningu og svörun úr rannsókn A2302 (ASC4OPT) hjá sjúklingum með Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa sem hafa áður fengið meðferð með tveimur eða fleiri týrósinínasahemlum var spáð 3% hærra tölulegu gildi fyrir tíðni meiriháttar sameindasvörunar eftir 48 vikur fyrir 40 mg tvisvar á sólarhring (42,6% [95% CI: 38,4; 46]) en fyrir 80 mg einu sinni á sólarhring (39,6% [95% CI: 35,4; 43]) (sjá kafla 4.4 og 5.1).

In vitro mat á mögulegum lyfjamilliverkunum

Asciminib umbrotnar með ýmsum umbrotaferlum, þ.m.t. fyrir tilstilli CYP3A4, UGT2B7 og UGT2B17 ensíma og með seytingu með galli fyrir tilstilli flutningspróteinsins BCRP. Lyf sem hamla eða virkja CYP3A4, UGT og BCRP umbrotaferla geta breytt útsetningu fyrir asciminibi.

CYP450 og UGT ensím

Asciminib hamlar CYP3A4/5, CYP2C9 og UGT1A1 afturkræft *in vitro* við plasmabéttni sem fæst með skammti sem er 40 mg tvisvar á sólarhring. Asciminib getur aukið útsetningu fyrir lyfjum sem eru hvarfefni CYP3A4/5 og CYP2C9 (sjá kafla 4.5). Að auki hamlar asciminib CYP2C8 og CYP2C19 afturkræft við plasmabéttni sem fæst með 200 mg skammti tvisvar á sólarhring.

Flutningsprótein

Asciminib er hvarfefni BCRP og P-gp.

Asciminib hamlar BCRP, P-gp, OATP1B og OCT1 við Ki-gildi sem eru 24, 22, 2 og 3 míkrómól, talið í sömu röð. Fyrir asciminib 200 mg skammt tvisvar á sólarhring liggur ekki fyrir hvort milliverkunin við OCT1 hafi klíniska þýðingu.

Sérstakir sjúklingahópar

Kyn, kynþáttur, líkamsþyngd

Kyn, kynþáttur eða líkamsþyngd hefur ekki áhrif á altæka útsetningu asciminibs á klínískt marktækan hátt.

Skert nýrnastarfsemi

Sérstök rannsókn til að skoða skerta nýrnastarfsemi var gerð hjá 6 einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (raunverulegur gaukulsíunarhraði [aGFR] ≥ 90 ml/mín.) og 8 einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi sem krafðist ekki skilunar (aGFR 15 til <30 ml/mín.). AUC_{inf} gildi fyrir asciminib jókst um 56% og C_{max} um 8%, hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi, eftir inntöku á stökum 40 mg skammti af asciminibi (sjá kafla 4.2 og 4.4). Lyfjahvarfalíkan af þýðinu gefur til kynna 11,5% hækkun á miðgildi AUC_{0-24 klst.} við jafnvægi fyrir asciminib hjá einstaklingum með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi, samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Sérstök rannsókn til að skoða skerta lifrastarfsemi var gerð hjá 8 einstaklingum sem voru ýmist með eðlilega lifrastarfsemi, vægt skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh A skor 5-6), miðlungs skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh B skor 7-9) eða verulega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh C skor 10-15). AUC_{inf} gildi fyrir asciminib jókst um 22%, 3% og 66% hjá einstaklingum með vægt, miðlungs og verulega skerta lifrastarfsemi, talið í sömu röð, samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrastarfsemi, eftir inntöku á stökum 40 mg skammti af asciminibi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Lyfjafræðilegt öryggi

Vart varð við miðlungs mikil áhrif á hjarta og æðar (aukinn hjartsláttur, minnkaður slagbilsþrýstingur, minnkaður meðalþrýstingur í slagæðum og minnkaður púlþrýstingur í slagæðum) í *in vivo* rannsóknum á öryggi varðandi hjarta hjá hundum, sennilega við AUC gildi útsetningar sem var 12-falt hærra en hjá sjúklingum sem fengu ráðlagða skammtinn 40 mg tvisvar á sólarhring, 8-falt hærra en hjá sjúklingum sem fengu ráðlagða skammtinn 80 mg einu sinni á sólarhring og 1,7-falt hærra en hjá sjúklingum sem fengu ráðlagða skammtinn 200 mg tvisvar á sólarhring.

Eiturverkanir við endurtekna skammta

Áhrif á briskirtil (aukning á amýlasa og lípasa í sermi, skemmdir þrúgufrumu (acinar cell lesions)) komu fram hjá hundum við AUC gildi fyrir útsetningu sem voru lægri en hjá sjúklingum sem fengu ráðlagða skammtinn 40 mg tvisvar á sólarhring, 80 mg einu sinni á sólarhring eða 200 mg tvisvar á sólarhring. Vart varð við tilhneigingu til bata.

Hækkun lifrarensíma og/eða gallrauða kom fram hjá rottum, hundum og öpum. Vart varð við vefjameinafræðilegar breytingar í lifur (lifrarfrumustækkun í miðju lifrarblaða, lítilsháttar ofvöxtur í gallrásum, aukin tíðni drepis í einstökum lifrarfrumum og útbreidd lifrarfrumustækkun) hjá rottum og öpum. Þessar breytingar áttu sér stað við AUC gildi fyrir útsetningu sem voru jafngild (rottur) eða 8- til 18-falt (hundar og apar) hærri en hjá sjúklingum sem fengu ráðlagða skammtinn 40 mg tvisvar á sólarhring eða 80 mg einu sinni á sólarhring. AUC gildi fyrir útsetningu voru lægri (rottur), jafngild (hundar) eða um það bil 2-falt hærri (apar) en þau sem koma fram hjá sjúklingum við ráðlagða skammtinn 200 mg tvisvar á sólarhring. Þessar breytingar voru að fullu afturkræfar.

Áhrif á blóðmyndandi kerfið (minnkaður massi rauðra blóðkorna, aukin litarefni milta og beinmergs og aukinn fjöldi netfrumna) voru í samræmi við vægt og endurmyndandi, utan æða, rauðalosblóðleysi hjá öllum tegundum. Þessar breytingar áttu sér stað við AUC gildi fyrir útsetningu sem voru jafngild (rottur) eða 8- til 14-falt (hundar og apar) hærri en hjá sjúklingum sem fengu ráðlagða skammtinn 40 mg tvisvar á sólarhring eða 80 mg einu sinni á sólarhring. AUC gildi fyrir útsetningu voru lægri (rottur), jafngild (hundar) eða um það bil 2-falt hærri (apar) en þau sem komu fram hjá sjúklingum við ráðlagða skammtinn 200 mg tvisvar á sólarhring. Þessar breytingar voru að fullu afturkræfar.

Vart varð við minniháttar aukningu/ofvöxt í slímhúð (aukin þykkt slímhúðar, oft samhliða lengingu á þarmatötum) í skeifugörn hjá rottum við AUC gildi fyrir útsetningu sem voru 30-falt eða 22-falt hærri en hjá sjúklingum sem fengu ráðlagða skammtinn 40 mg tvisvar á sólarhring eða 80 mg einu sinni á sólarhring, talið í sömu röð. AUC gildi fyrir útsetningu voru 4-falt hærri en þau sem komu fram hjá sjúklingum við ráðlagða skammtinn 200 mg tvisvar á sólarhring. Þessi breyting var að fullu afturkræf.

Vart varð við örlitla eða lítilsháttar stækkun á nýrnahettu og væga eða miðlungs minnkun á frymisbólumyndun í knippisbelti við AUC gildi fyrir útsetningu sem voru jafngild (apar) eða 19-falt hærri (rottur) en hjá sjúklingum sem fengu ráðlagða skammtinn 40 mg tvisvar á sólarhring eða við AUC gildi fyrir útsetningu sem voru jafngild (apar) eða 13-falt hærri (rottur) en hjá sjúklingum sem fengu ráðlagða skammtinn 80 mg einu sinni á sólarhring. AUC gildi fyrir útsetningu voru lægri (apar) eða 2-falt hærri (rottur) en þau sem komu fram hjá sjúklingum við ráðlagða skammtinn 200 mg tvisvar á sólarhring. Þessar breytingar voru að fullu afturkræfar.

Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi verkanir

Asciminib olli ekki stökkbreytingum, litningaskemmdum eða mislitnun *in vitro* eða *in vivo*.

Í 2 ára rannsókn á krabbameinsvaldandi verkun hjá rottum kom fram frumufjölgun sem var ekki æxli þar sem ofvöxtur varð í þekjustoðfrumum (Sertoli cell) í eggjastokkum hjá kvendýrum við skammta sem voru 30 mg/kg/sólarhring eða stærri. Góðkynja þekjustoðfrumuæxli í eggjastokkum komu fram hjá kvenkyns rottum við stærstu skammta sem voru 66 mg/kg/sólarhring. AUC gildi útsetningar fyrir

asciminibi hjá kvenkyns rottum við 66 mg/kg/sólarhring voru yfirleitt 8- eða 5-falt hærri en þau sem náðust hjá sjúklingum við ráðlagða skammtinn 40 mg tvisvar á sólarhring eða 80 mg einu sinni á sólarhring, talið í sömu röð, og jafngild við þau sem komu fram hjá sjúklingum við ráðlagða skammtinn 200 mg tvisvar á sólarhring.

Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er enn óþekkt.

Eiturverkanir á æxlun

Rannsóknir á æxlun dýra sem framkvæmdar voru hjá ungafullum rottum og kaninum sýndu að inntaka asciminibs meðan á líffæramyndun stóð olli eiturverkunum á fósturvísu, eiturverkunum á fóstur og vansköpunarvaldandi áhrifum.

Í rannsóknum á þroska hjá fósturvísu og fósturum varð vart við lítilsháttar aukningu á vansköpunum hjá fósturum (holdbjúgur og vanskapanir í hjarta) og aukningu á frávikum á innnyflum og beinagrind hjá rottum. Hjá kaninum varð vart við aukið nýgengi fósturvísunnar sem gaf til kynna aukna dánartíðni fósturvísa og fóstura og lágt nýgengi vanskapana í hjarta sem gaf til kynna vansköpunarvaldandi áhrif. Við mörk um engin merkjanleg skaðleg áhrif á fóstur hjá rottum, sem námu 25 mg/kg/sólarhring, voru AUC gildi fyrir útsetningu samsvarandi eða lægri en þau sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu ráðlagða skammtinn 40 mg tvisvar á sólarhring eða 80 mg einu sinni á sólarhring, talið í sömu röð, og lægri en þau sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu ráðlagða skammtinn 200 mg tvisvar á sólarhring. Við mörk um engin merkjanleg skaðleg áhrif á fóstur hjá kaninum, sem námu 15 mg/kg/sólarhring, voru AUC gildi fyrir útsetningu samsvarandi eða lægri en þau sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu ráðlagða skammtinn 40 mg tvisvar á sólarhring eða 80 mg einu sinni á sólarhring, talið í sömu röð, og lægri en þau sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu ráðlagða skammtinn 200 mg tvisvar á sólarhring.

Í rannsókn á frjósemi hjá rottum hafði asciminib ekki áhrif á æxlunargetu hjá karlkyns og kvenkyns rottum. Vart varð við lítilsháttar áhrif á hreyfanleika og fjölda sáðfrumna hjá karldýrum við skammta sem námu 200 mg/kg/sólarhring, líklega við AUC gildi fyrir útsetningu sem voru 19-, 13- eða 2-falt hærri en hjá sjúklingum sem fengu ráðlagða skammtinn 40 mg tvisvar á sólarhring, 80 mg einu sinni á sólarhring eða 200 mg tvisvar á sólarhring, talið í sömu röð.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á eituráhrifum á þroska fyrir eða eftir fæðingu.

Ljóseitrun

Hjá músum olli asciminib skammtaháðum ljóseitrunaráhrifum við skammta sem voru 200 mg/kg/sólarhring eða stærri. Við mörk um engin merkjanleg skaðleg áhrif, sem námu 60 mg/kg/sólarhring, var útsetning samkvæmt C_{max} í plasma 15-, 6- eða 2-falt hærri en útsetning hjá sjúklingum sem fengu ráðlagða skammtinn 40 mg tvisvar á sólarhring, 80 mg einu sinni á sólarhring eða 200 mg tvisvar á sólarhring, talið í sömu röð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Scemblix 20 mg, 40 mg og 100 mg filmhúðaðar töflur

Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellulósi (E460i)
Hýdroxýprópýlsellulósi (E463)
Natríum kroskarmellósi (E468)
Pólývínýlalkóhól (E1203)
Títantvíoxíð (E171)
Magnesíumsterat

Talkúm (E553b)
Kísiltvíoxíðkvoða
Lesítín (E322)
Xantangúmmí (E415)
Rautt járnnoxíð (E172)

Scemblix 20 mg filmuhúðaðar töflur eingöngu

Gult járnnoxíð (E172)

Scemblix 40 mg og 100 mg filmuhúðaðar töflur eingöngu

Svart járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð fláts og innihald

Scemblix fæst í PCTFE/PVC/ál (20 mg og 40 mg filmuhúðaðar töflur) eða PA/ál/PVC/ál (100 mg filmuhúðaðar töflur) þynnum sem innihalda 10 filmuhúðaðar töflur.

Eftirfarandi pakkingastærðir eru fáanlegar:

Scemblix 20 mg filmuhúðaðar töflur

Pakkingar sem innihalda 20 eða 60 filmuhúðaðar töflur.

Scemblix 40 mg filmuhúðaðar töflur

Pakkingar sem innihalda 20 eða 60 filmuhúðaðar töflur.

Fjölpakkingar sem innihalda 180 (3 pakkingar sem hver inniheldur 60) filmuhúðaðar töflur.

Scemblix 100 mg filmuhúðaðar töflur

Pakkingar sem innihalda 60 eða 120 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1670/001-007

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

25. ágúst 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slóvenía

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu;
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Verkunnarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til að leggja frekara mat á langtíma verkun og öryggi asciminibs hjá sjúklingum með Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa (Ph+ CML-CP) skal markaðsleyfishafinn leggja fram lokarannsóknarskýrsluna fyrir rannsókn CABL001J12301 (ASC4FIRST).	30. sept. 2031

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Scemblix 20 mg filmuhúðaðar töflur
asciminib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur asciminibhýdróklóríð sem jafngildir 20 mg af asciminibi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

20 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1670/001	20 filmhúðaðar töflur með 20 mg
EU/1/22/1670/002	60 filmhúðaðar töflur með 20 mg

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Scemblix 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Scemblix 20 mg töflur
asciminib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Scemblix 40 mg filmuhúðaðar töflur
asciminib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur asciminibhýdróklóríð sem jafngildir 40 mg af asciminibi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

20 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1670/003	20 filmhúðaðar töflur með 40 mg
EU/1/22/1670/004	60 filmhúðaðar töflur með 40 mg

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Scemblix 40 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (MEÐ BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Scemblix 40 mg filmuhúðaðar töflur
asciminib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur asciminibhýdróklóríð sem jafngildir 40 mg af asciminibi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Fjölþakning: 180 (3 x 60) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1670/005

180 (3 x 60) filmhúðaðar töflur með 40 mg

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Scemblix 40 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Scemblix 40 mg filmuhúðaðar töflur
asciminib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur asciminibhýdróklóríð sem jafngildir 40 mg af asciminibi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

60 filmuhúðaðar töflur

Hluti af fjölpakksningu. Ekki má selja staka pakkningu.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1670/005

180 (3 x 60) filmhúðaðar töflur með 40 mg

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Scemblix 40 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Scemblix 40 mg töflur
asciminib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Scemblix 100 mg filmuhúðaðar töflur
asciminib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur asciminibhýdróklóríð sem jafngildir 100 mg af asciminibi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

60 filmuhúðaðar töflur
120 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1670/006	60 filmuhúðaðar töflur með 100 mg
EU/1/22/1670/007	120 filmuhúðaðar töflur með 100 mg

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Scemblix 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Scemblix 100 mg töflur
asciminib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Scemblix 20 mg filmuhúðaðar töflur

Scemblix 40 mg filmuhúðaðar töflur

Scemblix 100 mg filmuhúðaðar töflur

asciminib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Scemblix og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Scemblix
3. Hvernig nota á Scemblix
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Scemblix
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Scemblix og við hverju það er notað

Upplýsingar um Scemblix

Scemblix inniheldur virka efnið asciminib sem tilheyrir flokki lyfja sem nefnast próteínkínasahemlar.

Við hverju Scemblix er notað

Scemblix er krabbameinslyf notað til að meðhöndla fullorðna með krabbamein í blóði (hvítblæði) sem kallast Fíladelfíulitnings-jákvætt (Ph+) langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa.

Scemblix er einnig notað til að meðhöndla fullorðna með Fíladelfíulitnings-jákvætt (Ph+) langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa, sem hefur þróast með ákveðinn erfðabreytileika (stökkbreytingu) sem kallast T315I og þeim sem hafa ekki ávinning af eða geta ekki notað lyf sem kallast ponatinib.

Hvernig Scemblix virkar

Í Fíladelfíulitnings-jákvæðu langvinnu kyrningahvítblæði framleiðir líkaminn mikinn fjölda afbrigðilegra hvítra blóðfrumna. Scemblix blokkar virkni próteins (BCR::ABL1) sem framleitt er af þessum afbrigðilegu hvítu blóðfrumum og stöðvar skiptingu þeirra og vöxt.

Ef spurningar vakna um hvernig lyfið virkar eða ástæður þess að lyfinu var ávísað skal hafa samband við lækninn eða lyfjafræðing.

2. Áður en byrjað er að nota Scemblix

Ekki má nota Scemblix

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir asciminibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Scemblix er notað ef eitthvað af eftirfarandi á við:

- ef þú ert með eða hefur fengið svæna verki í efri hluta maga sem gætu verið vegna vandamála í brisi (briskbólga).
- ef þú hefur fengið eða gætir verið með lifrabólgu B sýkingu. Þetta er vegna þess að Scemblix gæti valdið því að lifrabólga B verði aftur virk. Læknirinn mun skoða þig vandlega með tilliti til merkja um slíka sýkingu áður en meðferðin er hafin.
- ef þú ert með verulega skerta nýrnastarfsemi.
- ef þú ert með verulega skerta lifrarárfsemi.

Láttu læknum eða lyfjafræðing vita tafarlaust ef vart verður við eitthvað af eftirfarandi meðan á meðferð með Scemblix stendur:

- ef vart verður við slappleika, blæðingu eða marbletti án sýnilegrar ástæðu og tíðar sýkingar ásamt einkennum á borð við hita, kuldahroll, hálsbólgu eða sár í munni. Þetta geta verið merki um minnkaða virkni í beinmerg sem veldur beinmergsbælingu (fækkun hvítra blóðfrumna, rauðra blóðfrumna og blóðflagna).
- ef blóðrannsóknir sýna að þú sért með há gildi ensíma sem nefnast lípasi og amýlasi (merki um skemmdir í brisi, nefnast einnig eitruverkanir á bris).
- ef þú ert með hjartakvilla eða röskun á takti hjartans, svo sem óreglulegan hjartslátt eða óeðlileg rafboð í hjarta sem nefnast lenging á QT-bili sem hægt er að greina á hjartalínuriti.
- ef blóðrannsóknir sýna lág gildi kalíums eða magnesíums (blóðkalíumlækkun eða blódmagnesíumlækkun).
- ef þú færð meðferð með lyfjum sem geta haft óæskileg áhrif á starfsemi hjartans (margbreytilegur sleglahraðtaktur) (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Scemblix“).
- ef vart verður við höfuðverk, sundl, verki fyrir brjósti eða mæði (hugsanleg merki um háan blóðþrýsting, nefnist einnig háþrýsting).

Eftirlit meðan á meðferð með Scemblix stendur

Læknirinn mun hafa reglulegt eftirlit með ástandi þínu til að athuga hvort meðferðin hafi tilskilin áhrif. Próf verða framkvæmd reglulega, þ.m.t. blóðrannsóknir meðan á meðferð stendur. Prófin mæla eftirfarandi atriði:

- magn blóðfrumna (hvítar blóðfrumur, rauðar blóðfrumur og blóðflögur).
- gildi brisensíma (amýlasi og lípasi).
- gildi blóðsalta (kalíum, magnesíum).
- hjartsláttartíðni og blóðþrýsting.

Börn og unglingar

Ekki gefa lyfið börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Scemblix

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Einkum skal láta læknum eða lyfjafræðing vita ef eftirfarandi er notað:

- lyf sem notuð eru til að meðhöndla bakteríusýkingar, eins og claritromycin, telitromycin eða troleandomycin.
- lyf sem notuð eru til að meðhöndla sveppasýkingar, eins og itraconazol, ketoconazol eða voriconazol.
- lyf sem notuð eru til að meðhöndla eyðniveiru (HIV), eins og ritonavir, indinavir, nelfinavir eða saquinavir.
- lyf sem yfirleitt eru notuð til að meðhöndla flog (krampakast), svo sem carbamazepin, fenobarbital eða fenytoin.

- lyf sem notuð eru til að meðhöndla verki og/eða sem róandi lyf áður en lækni- eða skurðaðgerðir eru framkvæmdar eða meðan á þeim stendur, svo sem alfentanil eða fentanyl.
- lyf sem notuð eru til að meðhöndla mígreni eða heilabilun, svo sem dihydroergotamin eða ergotamin.
- lyf sem geta haft óæskileg áhrif á rafvirkni hjartans (margbreytilegur sleglahraðtaktur), svo sem bepridil, chloroquin, clarithromycin, halofantrin, haloperidol, metadon, moxifloxacin eða pimozid.
- lyf sem notuð eru til að draga úr storkuhæfni blóðs, svo sem warfarin eða dabigatran.
- lyf sem notuð eru til að meðhöndla svæsna bólgu í þörmum, svæsna liðbólgu af völdum gigtar eða sársaukafulla liðbólgu, svo sem sulfasalazin eða colchicin.
- lyf sem notuð eru til að meðhöndla krabbamein, svæsna liðbólgu af völdum gigtar eða sóra, svo sem methotrexat.
- rosuvastatin, lyf sem notað er til að draga úr kólesterólmagni í blóði.
- lyf sem notuð eru við háum blóðþrýstingi og öðrum hjartasjúkdómum, svo sem digoxin.
- jóhannesarjurt (nefnist einnig *Hypericum perforatum*), sem er jurtalyf notað til að meðhöndla þunglyndi.

Ef þér er ávísað einhverju nýju lyfi skaltu láta lækinn vita að þú sért að nota Scemblix.

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú ert ekki viss hvort þitt lyf sé eitt af ofangreindum lyfjum.

Notkun Scemblix með mat og drykk

Ekki má taka lyfið með mat. Taktu það a.m.k. 2 klst. eftir eða 1 klst. fyrir mat. Sjá frekari upplýsingar í „Hvenær taka á Scemblix“ í kafla 3.

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Meðganga

Scemblix kann að skaða ófætt barn. Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð mun lækinn ræða við þig um hugsanlega áhættu sem fylgir töku þess á meðgöngu eða við brjóstagið.

Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð gæti lækinn framkvæmt þungunarpróf áður en meðferð er hafin með Scemblix.

Ef þú verður þunguð eða telur að þú gætir verið þunguð eftir að meðferð er hafin með Scemblix skaltu láta lækinn vita tafarlaust.

Ráðleggingar handa konum varðandi getnaðarvarnir

Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð skaltu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Scemblix stendur og í a.m.k. 3 daga eftir að töku þess er hætt til að forðast þungun. Spurðu lækinn um öruggar getnaðarvarnir.

Brjóstagið

Ekki er þekkt hvort Scemblix skilst út í brjóstamjólk. Þar af leiðandi skaltu hætta brjóstagið meðan þú tekur lyfið og í a.m.k. 3 daga eftir að töku þess er hætt.

Akstur og notkun véla

Lyfið hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef vart verður við aukaverkanir (svo sem sundl eða sjóntruflanir) sem hugsanlega hafa áhrif á öryggi hvað varðar hæfni til aksturs eða notkunar tækja eða véla eftir notkun lyfsins skal forðast slíkt þar til þessi áhrif eru horfin.

Scemblix inniheldur laktósa og natríum

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Scemblix

Notið lyfið alltaf eins og lækningurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningunum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið taka á af Scemblix

Lækningurinn mun láta þig vita nákvæmlega hversu margar töflur þú átt að taka á sólarhring og hvernig eigi að taka þær.

Lækningurinn kann að biðja þig að skipta yfir í minni skammt, stöðva notkun tímabundið eða hætta notkun til frambúðar, eftir því hvernig þú svarar meðferðinni og hvort aukaverkanir eru fyrir hendi.

Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa

Ráðlagður heildarskammtur af Scemblix á sólarhring er 80 mg. Þú mátt taka sólarhringsskammtinn:

- Einu sinni á sólarhring: Taktu 2 töflur á u.þ.b. sama tíma á hverjum degi, **EDA**
- Tvisvar sinnum á sólarhring: Taktu 1 töflu og taktu síðan aðra u.þ.b. 12 klst. seinna.

Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa með stökkbreytinguna T315I hjá sjúklingum sem hafa ekki ávinning af eða geta ekki notað lyf sem kallast ponatinib

Ráðlagður skammtur af Scemblix er 200 mg tvisvar á sólarhring. Taka á 1 skammt, síðan skal taka næsta skammt um það bil 12 klukkustundum síðar.

Verið getur að lækningurinn hafi nánara eftirlit með þér þegar þú tekur skammtinn 200 mg tvisvar á sólarhring vegna þess að hugsanlegar aukaverkanir geta komið oftast fyrir en ef þú tekur 80 mg heildarskammt á sólarhring.

Eingöngu má nota 100 mg filmuhúðaðar töflur fyrir sjúklinga með Ph+ langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa með stökkbreytinguna T315I.

Hvenær taka á Scemblix

Taka skal Scemblix:

- a.m.k. 2 klst. eftir að einhverrar fæðu er neytt
- og bíða svo a.m.k. 1 klst. áður en fæðu er neytt á ný.

Ef lyfið er tekið á sama tíma á hverjum degi er auðveldara að muna hvenær á að taka það.

Hvernig taka á Scemblix

Kyngja skal töflunum í heilu lagi með glasi af vatni. Ekki má brjóta, mylja eða tyggja töflurnar til að tryggja rétta skömmtun.

Hversu lengi taka á Scemblix

Halda skal áfram töku lyfsins eins lengi og lækningurinn gefur fyrirmæli um. Þetta er langtímameðferð sem tekur hugsanlega nokkra mánuði eða ár. Lækningurinn mun hafa reglulegt eftirlit með ástandi þínu til þess að athuga hvort meðferðin hafi tilætluð áhrif.

Ef spurningar vakna um hversu lengi eigi að taka lyfið skal ræða við lækninginn eða lyfjafræðinginn.

Ef tekinn er stærri skammtur af Scemblix en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur af töflum en mælt er fyrir um eða ef einhver annar tekur lyfið fyrir slysn skal tafarlaust leita ráða hjá lækni. Sýndu pakkninguna. Læknismeðferð getur reynst nauðsynleg.

Ef gleymist að taka Scemblix

Ef þú tekur Scemblix einu sinni á sólarhring:

Ef það eru minna en 12 klst. í næsta skammt skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og taka svo næsta skammt samkvæmt áætlun.

Ef það eru meira en 12 klst. í næsta skammt skaltu taka skammtinn sem gleymdist og svo næsta skammt samkvæmt áætlun.

Ef þú tekur Scemblix tvisvar sinnum á sólarhring:

Ef það eru minna en 6 klst. í næsta skammt skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og taka svo næsta skammt samkvæmt áætlun.

Ef það eru meira en 6 klst. í næsta skammt skaltu taka skammtinn sem gleymdist og svo næsta skammt samkvæmt áætlun.

Ef hætt er að nota Scemblix

Ekki hætta töku lyfsins nema lækinn gefi fyrirmæli um það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir kunna að reynast alvarlegar

Ef vart verður við alvarlegar aukaverkanir skal hætta töku lyfsins og hafa tafarlaust samband við lækinn.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- blæðing eða marblettir án sýnilegrar ástæðu (merki um fáar blóðflögur, blóðflagnafæð)
- hiti, hálsbólga, tíðar sýkingar (merki um fáar hvítar blóðfrumur, daufkyrningafæð)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- hiti yfir 38°C ásamt fáum hvítum blóðfrumum (daufkyrningafæð ásamt hita)
- lítill fjöldi allra gerða blóðfrumna (blóðfrumnafæð)
- óreglulegur hjartsláttur, breytingar á rafvirkni hjartans (lenging QT-bils)

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Aðrar aukaverkanir eru m.a. þær sem koma fram hér að neðan. Ef þessar aukaverkanir verða svæsnar skal láta lækinn eða lyfjafræðing vita.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sýkingar í nefi og hálsi (sýking í efri hluta öndunarfæra)
- þreytutilfinning, þreyta, fól húð (merki um fáar rauðar blóðfrumur, blóðleysi)
- höfuðverkur
- sundl
- höfuðverkur, sundl, verkur fyrir brjósti, mæði (merki um háan blóðþrýsting, háþrýstingur)
- hósti
- uppköst
- niðurgangur
- ógleði
- kviðverkir (magaverkur)
- hægðatregða
- útbrot
- kláði
- verkir í vöðvum, beinum eða liðum (stoðkerfisverkir)
- liðverkir
- þreyta

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- hiti, hósti, öndunarerfiðleikar, mäs (merki um sýkingu í neðri hluta öndunarfæra)
- inflúensa

- þreytutilfinning, þyngdaraukning, breytingar á húð og hári (merki um vanvirkan skjaldkirtil, skjaldvakabrestur)
- lystarleysi
- þokusýn
- augnþurrkur
- hjartsláttarónot
- verkur fyrir brjósti, hósti, hiksti, hröð öndun, vökvasöfnun milli lungna og brjósthols sem getur valdið mæði ef hún er svæsin (fleißruvökvi)
- andnað, erfiðleikar við öndun (merki um mæði)
- verkur fyrir brjósti (verkur fyrir brjósti sem ekki tengist hjarta)
- svæsin verkur í efri hluta maga (merki um brisbólgu)
- útbrot sem fylgir kláði (ofsakláði)
- útbreiddur þroti (bjúgur)
- hiti (sótthiti)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- ofnæmisviðbrögð sem geta falið í sér útbrot, ofsakláða, öndunarerfiðleika eða lágan blóðþrýsting (ofnæmi)

Óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna

Meðan á meðferð stendur geta niðurstöður blóðrannsóknna reynst óeðlilegar og slíkt veitir læknum upplýsingar um starfsemi líffæra. Til dæmis:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- há fitugildi (blóðfituvandamál)
- há gildi ensíma sem nefnast lípasi og amýlasi (brisstarfsemi)
- há gildi ensíma sem nefnast transamínasar, þ.m.t. alanín-amínótransferasa (ALAT), aspartat-amínótransferasa (ASAT) og gamma-glútamýltransferasa (GGT) (lifrarstarfsemi)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- há gildi efnisins gallrauða (lifrarstarfsemi)
- há gildi ensímsins kreatínfosfókínasa (vöðvastarfsemi)
- há gildi blóðsykurs (blóðsykurshækkun)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Scemblix

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki skal nota lyfið ef pakkningin hefur skemmst eða ef merki eru um að átt hafi verið við hana.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Scemblix inniheldur

- Virka innihaldsefnið er asciminib.
Hver 20 mg filmuhúðuð tafla inniheldur asciminibhýdróklóríð, sem jafngildir 20 mg af asciminibi.
Hver 40 mg filmuhúðuð tafla inniheldur asciminibhýdróklóríð, sem jafngildir 40 mg af asciminibi.
Hver 100 mg filmuhúðuð tafla inniheldur asciminibhýdróklóríð, sem jafngildir 100 mg af asciminibi.
- Önnur innihaldsefni eru:
20 mg, 40 mg og 100 mg filmuhúðaðar töflur: laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellulósi (E460i), hýdroxýprópýlsellulósi (E463), natríum kroskarmellósi (E468), pólývínýlalkóhól (E1203), títantvíoxíð (E171), magnesíumsterat, talkúm (E553b), kísiltvíoxíðkvoða, lesítín (E322), xantangúmmí (E415), rautt járnnoxíð (E172).
20 mg filmuhúðaðar töflur eingöngu: Gult járnnoxíð (E172).
40 mg og 100 mg filmuhúðaðar töflur eingöngu: Svart járnnoxíð (E172).
Sjá „Scemblix inniheldur laktósa og natríum“ í kafla 2.

Lýsing á útliti Scemblix og pakkingastærðir

Scemblix 20 mg filmuhúðaðar töflur (töflur): Fölgul, kringlótt og tvíkúpt tafla með sniðbrúnum, u.þ.b. 6 mm í þvermál og þrykkt með merki fyrirtækisins á annarri hliðinni og „20“ á hinn hliðinni.

Scemblix 40 mg filmuhúðaðar töflur (töflur): Fölfjólublá, kringlótt og tvíkúpt tafla með sniðbrúnum, u.þ.b. 8 mm í þvermál og þrykkt með merki fyrirtækisins á annarri hliðinni og „40“ á hinn hliðinni.

Scemblix 100 mg filmuhúðaðar töflur (töflur): Ljósrauð, kringlótt og tvíkúpt tafla með sniðbrúnum, u.þ.b. 11 mm í þvermál og þrykkt með merki fyrirtækisins á annarri hliðinni og „100“ á hinn hliðinni.

Scemblix fæst í þynnum sem innihalda 10 filmuhúðaðar töflur.

Eftirfarandi pakkingastærðir eru fáanlegar:

Scemblix 20 mg filmuhúðaðar töflur: Pakkningar sem innihalda 20 eða 60 filmuhúðaðar töflur.

Scemblix 40 mg filmuhúðaðar töflur: Pakkningar sem innihalda 20 eða 60 filmuhúðaðar töflur og fjölpakkningar sem innihalda 180 (3 pakkingar sem hver inniheldur 60) filmuhúðaðar töflur.

Scemblix 100 mg filmuhúðaðar töflur: Pakkningar sem innihalda 60 eða 120 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slóvenía

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.