KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AZEVAY 40 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her film kaplı tablet 40 mg asciminibe eşdeğer 43,24 mg asciminib hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) 86 mg
Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Bir tarafında şirket logosu ve diğer tarafında "40" baskılı, yaklaşık 8 mm çapında, eğimli kenarları olan, beyaz, yuvarlak, bikonveks film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

AZEVAY, daha önce iki veya daha fazla sayıda tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) ile tedavi edilmiş, Philadelphia kromozomu pozitif kronik fazdaki kronik miyeloid lösemisi olan (Ph+KML-KF) erişkin hastaların tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Tedavi, daha önce lösemisi olan hastaların teşhis ve tedavisinde tecrübesi olan bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Pozoloji:
AZEVAY'ın önerilen dozu, 80 mg'dır. Asciminib, günde bir kez 80 mg olarak her gün yaklaşık aynı saatte veya günde iki kez 40 mg olarak yaklaşık 12 saatlik aralıklarla alınabilir (bkz. bölüm 4.4).

Günde iki kez 40 mg'dan günde bir kez 80 mg'a geçen hastalar, günde iki kez alınan son dozdan yaklaşık 12 saat sonra günde bir kez asciminib almaya başlamalı ve ardından günde bir

kez 80 mg ile devam etmelidir.

Günde bir kez 80 mg'dan günde iki kez 40 mg'a geçen hastalar, günde bir kez alınan son dozdan yaklaşık 24 saat sonra günde iki kez asciminib almaya başlamalı ve ardından yaklaşık 12 saatlik aralıklarla günde iki kez 40 mg ile devam etmelidir.

Uygun dozaj rejimine ilişkin karar, hastanın yararına göre gerektiğinde reçete yazan doktorun takdirine bağlı olarak verilmelidir.

Kaçırılan doz:
Günde tek doz rejimi:
AZEVAY dozu atlanmış ve üzerinden 12 saatten daha kısa bir süre geçmişse, doz alınmalı ve bir sonraki doz planlandığı gibi alınmalıdır.

AZEVAY dozu atlanmış ve üzerinden yaklaşık 12 saatten daha uzun bir süre geçmişse, doz atlanmalı ve bir sonraki doz planlandığı gibi alınmalıdır.

Günde iki doz rejimi:AZEVAY dozunun unutulması üzerinden 6 saatten az bir süre geçmişse, doz alınmalıdır ve bir sonraki doz planlanan zamanda alınmalıdır.
AZEVAY dozunun unutulması üzerinden yaklaşık 6 saatten fazla bir süre geçmişse, doz atlanmalıdır ve bir sonraki doz planlanan zamanda alınmalıdır.

Tedavi süresi:
AZEVAY ile tedaviye, klinik fayda gözlemlendiği sürece veya kabul edilemez toksisite oluşana kadar devam edilmelidir.

Advers reaksiyonlar için doz modifikasyonları
AZEVAY'ın başlangıç dozu günde bir kez 80 mg veya iki kez 40 mg iken, azaltılmış doz ise sırasıyla günde bir kez 40 mg veya günde iki kez 20 mg'dır. Doz, bireysel güvenlilik ve tolere edilebilirliğe göre Tablo 1'de gösterildiği üzere değiştirilebilir. AZEVAY tedavisi, günde bir kez 40 mg veya günde iki kez 20 mg'lık kullanımı tolere edemeyen hastalarda kalıcı olarak kesilmelidir.

Tablo 1 Advers reaksiyonların yönetimi için asciminib doz modifikasyonları

Advers reaksiyon	**Doz modifikasyonu**
Trombositopeni ve/veya nötropeni	
<1,0 x 10^9/l ve/veya trombosit sayımı <50 x 10^9/l	MNS ≥ 1 x 10^9/l ve/veya trombosit sayımı ≥ 50 x 10^9/l olana kadar asciminib tedavisi durdurulur. Eğer: • 2 hafta içinde düzelirse: Başlangıç dozunda asciminib tedavisine devam edin. • 2 haftadan daha uzun süre sonra düzelirse: Azaltılmış dozda asciminib tedavisine devam edin. Tekrarlayan şiddetli trombositopeni ve/veya nötropeni için, MNS ≥ 1 x 10^9/l ve trombosit sayımı ≥ 50 x 10^9/l olana kadar asciminib tedavisini durdurun, ardından azaltılmış dozda devam edin.
Asemptomatik amilaz ve/veya lipaz yükselmesi	
>2,0 x NÜS yükselme	<1,5 x NÜS olana kadar asciminib durdurulur. • Eğer düzelirse: Asciminib tedavisine azaltılmış dozda devam edin. Olaylar azaltılmış dozda tekrarlanırsa, asciminib tedavisini bir daha başlamamak üzere sonlandırın. • Eğer düzelmezse: Asciminibi bir daha başlamamak üzere sonlandırın. Pankreatiti dışlamak için tanı testleri yapın.
Hematolojik olmayan advers reaksiyonlar	
Derece 3 veya daha yüksek[1]	Derece 1 veya daha düşük bir seviyeye gelene kadar asciminib tedavisini durdurun. • Eğer düzelirse: Asciminib tedavisine azaltılmış dozda devam edin. • Eğer düzelmezse: Asciminib tedavisini bir daha başlamamak üzere sonlandırın.
MNS: mutlak nötrofil sayısı; NÜS: normalin üst sınırı [1]Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterlerine (CTCAE) göre sürüm 4.03.	

Uygulama şekli

AZEVAY oral kullanım içindir. Film kaplı tabletler bir bardak su ile bütün olarak yutulmalı, kırılmamalı, ezilmemeli veya çiğnenmemelidir.

Tabletler yemek yemeden önce ağızdan alınmalıdır. AZEVAY dozundan en az 2 saat önce ve 1 saat sonra gıda tüketiminden kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:
Hafif, orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
18 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda AZEVAY'ın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:
65 yaş ve üstü hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık olduğu durumlarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Miyelosupresyon
AZEVAY alan hastalarda trombositopeni, nötropeni ve anemi meydana gelmiştir. AZEVAY tedavisi sırasında şiddetli (NCI CTCAE Derece 3 veya 4) trombositopeni ve nötropeni rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Miyelosupresyon genellikle geri dönüşlüdür ve tedavinin geçici olarak durdurulmasıyla yönetilebilmiştir. Tedavinin ilk üç ayında her iki haftada bir tam kan sayımı yapılmalıdır ve ardından ayda bir veya klinik olarak gereklilik halinde yapılmaya devam edilmelidir. Hastalar, miyelosupresyonun belirti ve semptomları için izlenmelidir.

Trombositopeni ve/veya nötropeninin ciddiyetine bağlı olarak, Tablo 1'de gösterildiği gibi AZEVAY'ın dozu azaltılmalı, geçici olarak ara verilmeli veya tedavi bir daha başlamamak üzere sonlandırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Pankreas toksisitesi
AZEVAY alan hastalarda pankreatit ile şiddetli reaksiyonları içeren serum lipaz ve amilazda asemptomatik yükselme meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

AZEVAY ile tedavi sırasında veya klinik olarak gereklilik halinde serum lipaz ve amilaz seviyeleri aylık olarak değerlendirilmelidir. Hastalar pankreas toksisitesinin belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. Pankreatit öyküsü olan hastalarda daha sık izlem yapılmalıdır. Serum lipaz ve amilaz yükselmesine abdominal semptomlar eşlik ediyorsa, tedavi geçici olarak durdurulmalı ve pankreatiti dışlamak için uygun tanı testleri düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Serum lipaz ve amilaz yüksekliğinin ciddiyetine bağlı olarak, AZEVAY dozu Tablo 1'de gösterildiği gibi geçici olarak durdurulmalı, azaltılmalı veya bir daha başlamamak üzere sonlandırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

QT Uzaması
AZEVAY ile tedavi edilen hastalarda QT uzaması meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8)

AZEVAY ile tedaviye başlamadan önce bir elektrokardiyogram yapılması ve tedavi sırasında klinik durumun gerektirdiği şekilde izlem yapılması önerilir.

AZEVAY uygulamasından önce hipokalemi ve hipomagnezemi düzeltilmeli ve tedavi sırasında klinik durumun gerektirdiği şekilde izlenmelidir.

AZEVAY, *torsades de pointese* neden olduğu bilinen tıbbi ürünlerle birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

Hipertansiyon
AZEVAY alan hastalarda şiddetli hipertansiyon dahil olmak üzere hipertansiyon meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8)

Hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler risk faktörüleri, AZEVAY ile tedavi sırasında standart tedaviler kullanılarak düzenli olarak izlenmeli ve yönetilmelidir.

Hepatit B reaktivasyonu
Diğer BCR::ABL1 tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI'ler) uygulanmasının ardından, Hepatit B virüsünün (HBV) kronik taşıyıcısı olan hastalarda bu virüsün reaktivasyonu meydana gelmiştir. AZEVAY ile tedaviye başlamadan önce hastalar HBV enfeksiyonu açısından test edilmelidir. AZEVAY tedavisine ihtiyaç duyan HBV taşıyıcıları, tedavi boyunca ve tedavinin sonlandırılmasını takiben birkaç ay süreyle aktif HBV enfeksiyonunun belirti ve semptomları açısından yakından izlenmelidir.

Günde bir kez 80 mg rejiminin, günde iki kez 40 mg rejimine kıyasla daha düşük etkililik potansiyeli

Farklı pozolojilerin eşdeğer etkililiği klinik çalışmalarda resmi olarak gösterilmemiştir. Daha önce iki veya daha fazla TKI ile tedavi edilmiş Ph+ CML-CP hastalarındaki klinik, farmakokinetik ve maruziyet-yanıt modelleme verileri, günde iki kez 40 mg doz rejiminin günde bir kez 80 mg doz rejiminden daha etkili olabileceğini düşündürmektedir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

Yardımcı maddeler:
AZEVAY, laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, total laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Torsades de pointes riski olduğu bilinen ilaçlar
AZEVAY'ın bepridil, klorokin, klaritromisin, halofantrin, haloperidol, metadon, moksifloksasin veya pimozidi içeren, ancak bunlarla sınırlı olmayan, bilinen *torsades de pointes* riski olan tıbbi ürünler ile beraber kullanımı esnasında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

AZEVAY'ın plazma konsantrasyonunu düşürebilecek tıbbi ürünler

Güçlü CYP3A4 indükleyicler
Güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi (rifampin) ile aynı zamanlı 40 mg'lık tek bir asciminib dozu alan sağlıklı gönüllülerde AZEVAY'ın EAA_{inf}'i % 15 azalmış C_{maks}'ı % 9 artmıştır.
Güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi (fenitoin) ile aynı zamanlı 200 mg'lık tek bir asciminib dozu alan sağlıklı gönüllülerde AZEVAY'ın EAA_{inf} ve C_{maks} değerleri % 34 ve % 22 oranında azalmıştır.

AZEVAY'ın düşük etkililiği ile sonuçlanabileceği için, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin veya sarı kantaron *(Hypericum perforatum)* dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere güçlü CYP3A4 indükleyicileri ile aynı zamanlı AZEVAY'ın uygulanması sırasında dikkatli olunmalıdır.

AZEVAY tarafından plazma konsantrasyonu değişebilecek tıbbi ürünler

Dar terapötik pencereye sahip CYP3A4 substratları
Bir CYP3A4 substratı (midazolam) ile aynı zamanlı uygulanan, günde iki kez 40 mg asciminib, sağlıklı gönüllülerde midazolam EAA_{inf} ve C_{maks} değerlerini sırasıyla %28 ve %11 oranında artırmıştır.

Asciminibin, CYP3A4 substratları fentanil, alfentanil, dihidroergotamin veya ergotamin dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere dar terapötik pencereye sahip olduğu bilinen CYP3A4 substratları ile aynı zamanlı uygulanması sırasında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 5.2). AZEVAY dozunun ayarlaması gerekli değildir.

CYP2C9 substratları
Bir CYP2C9 substratı (varfarin) ile aynı zamanlı uygulanan günde iki kez 40 mg asciminib, sağlıklı gönüllülerde S-varfarin EAA_{inf} ve C_{maks} değerlerini sırasıyla %41 ve %8 oranında artırmıştır.

Asciminibin, fenitoin veya varfarin dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere dar terapötik pencereye sahip olduğu bilinen CYP2C9 substratları ile aynı zamanlı uygulanması sırasında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 5.2). AZEVAY dozunun ayarlaması gerekli değildir.

OATP1B veya BCRP substratları
Fizyolojik bazlı farmakokinetik (PBPK) modellemesine göre, asciminibin; sülfasalazin, metotreksat ve rosuvastatin dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere, BCRP substratları ile eşzamanlı uygulanması sırasında dikkatli olunmalıdır. BCRP ile klinik ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Asciminib'in günde bir kez 80 mg dozda, bir OATP1B, CYP3A4 ve P-gp substratı olan atorvastatin ile birlikte uygulanması, sağlıklı bireylerde atorvastatin'in EAA_{inf} ve C_{max} değerlerini sırasıyla %14 ve %24 oranında artırmıştır. Azevay ile OATP1B substratları arasında klinik olarak anlamlı etkileşimlerin meydana gelmesi olası değildir.

Dar terapötik indeksli P-gp substratları
Asciminibin; digoksin, dabigatran ve kolşisin dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere dar terapötik indekse sahip olduğu bilinen P-gp substratları ile eşzamanlı uygulanması sırasında dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 5.2). AZEVAY dozunun ayarlaması gerekli değildir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır. Veri bulunmamaktadır.
Pediyatrik popülasyon:
Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır. Veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

<u>Cocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)</u>

AZEVAY ile tedaviye başlamadan önce çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların gebelik durumu kontrol edilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan cinsel açıdan aktif kadınlar, AZEVAY ile tedavi sırasında ve tedaviyi bıraktıktan sonra en az 3 gün boyunca etkili doğum kontrol yöntemi (%1'den az gebelik oranları ile sonuçlanan) kullanmalıdır.

Gebelik dönemi
AZEVAY'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

AZEVAY'ın gebelik esnasında kullanımı ve doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar tarafından kullanımı önerilmemektedir. AZEVAY gebelik sırasında kullanılırsa veya hasta AZEVAY alırken gebe kalırsa, fetüs için potansiyel bir risk konusunda hasta uyarılmalıdır.

Laktasyon dönemi
Asciminib/metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Asciminibin emzirilen yenidoğan/bebek veya süt üretimi üzerindeki etkileri hakkında veri yoktur. Emzirilen yenidoğanda/bebekte ciddi advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle, tedavi sırasında ve asciminib ile tedavinin kesilmesinden sonra en az 3 gün boyunca emzirme kesilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite
AZEVAY'ın insan fertilitesi üzerindeki etkisi hakkında veri yoktur. Sıçan fertilite çalışmalarında, asciminib, erkek ve dişi sıçanlarda üreme fonksiyonunu etkilememiştir. Yine de 200 mg/kg/gün asciminib dozunda sıçanlarda sperm hareketlilik ve sayısında advers etkiler gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsan üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

AZEVAY'ın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur veya göz ardı edilebilir bir etkiye sahiptir. Bununla birlikte, güvenli bir şekilde araç veya makine kullanma yeteneği üzerinde potansiyel etkisi olan sersemlik hali, yorgunluk dahil diğer istenmeyen etkiler yaşayan hastaların, bu belirti ve semptomları devam ettiği sürece bu faaliyetlerden kaçınmaları önerilir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Asciminib alan hastalarda en sık görülen herhangi bir derecede (insidans ≥%20) advers reaksiyonlar; kas-iskelet sistemi ağrısı (%34,4), trombositopeni (%28,1), yorgunluk (%25,4), üst solunum yolu enfeksiyonları (%24,8), baş ağrısı (%22,8), nötropeni (%21,8), artralji (%20,7) ve diyare (%20,7) olmuştur.Asciminib alan hastalarda en sık görülen 3. derecede (insidans ≥%5) advers reaksiyonlar trombositopeni (%16,5), nötropeni (%13,8), pankreas enzimlerinde artış (%9,4) ve hipertansiyon (%9,2) olmuştur.

Asciminib alan hastaların %9,9'unda ciddi advers reaksiyonlar görülmüştür. En sık görülen ciddi advers reaksiyonlar (insidans ≥%1) plevral efüzyon (%1,6), alt solunum yolu enfeksiyonları (%1,6), trombositopeni (%1,3), pankreatit (%1,1) ve ateş (%1,1) olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Asciminibin genel güvenlilik profili, kronik ve akselere fazlardaki 556 Ph+ KML hastasını dahil eden üç çalışmada [pivotal faz III çalışma A2301 (ASCEMBL), faz I çalışma X2101, yeni tanı almış Ph+ KF-KML'li hastaları dahil eden pivotal faz III çalışma J12301(ASC4FIRST)] değerlendirilmiştir. ASCEMBL'de hastalar asciminibi günde iki kez 40 mg dozunda monoterapi olarak almışlardır. X2101'de hastalar asciminibi günde iki kez 10 ila 200 mg ve günde bir kez 80 ila 200 mg arasında değişen dozlarda monoterapi olarak almışlardır. ASC4FIRST'te hastalar asciminibi günde bir kez 80 mg dozunda monoterapi olarak kullanmışlardır. Birleştirilmiş veri setinde, asciminibe maruziyetin medyan süresi 123,29 hafta olmuştur (aralık: 0,1 ila 439 hafta).
Klinik çalışmalardan tespit edilen advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfı tarafına göre listelenmiştir (Tablo 2). Her bir sistem organ sınıfı içinde, advers reaksiyonlar sıklığa göre sıralanmaktadır ve ilk önce en sık görülen reaksiyonlar belirtilmektedir. Her bir sıklık grubunda, advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır. Ek olarak, her advers ilaç reaksiyonu için karşılık gelen sıklık kategorisi, aşağıdaki sisteme dayanmaktadır:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 2 Klinik çalışmalarda asciminib ile gözlenen advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı	**Sıklık kategorisi**	**Advers reaksiyon**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın	Üst solunum yolu enfeksiyonu[1]
	Yaygın	Alt solunum yolu enfeksiyonu[2], grip (influenza)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Trombositopeni[3], nötropeni[4], anemi[5]
	Yaygın olmayan	Febril nötropeni, pansitopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Aşırı duyarlılık
Endokrin hastalıkları	Yaygın	Hipotiroidizm[6]
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Çok yaygın	Dislipidemi[7]
	Yaygın	İştah azalması, hiperglisemi
Sinir sistemi bozuklukları	Çok yaygın	Baş ağrısı, baş dönmesi
Göz hastalıkları	Yaygın	Kuru göz, bulanık görme
Kardiyak bozukluklar	Yaygın	Çarpıntı
Vasküler bozukluklar	Çok yaygın	Hipertansiyon[8]
Solunum bozuklukları, toraksik ve mediastinal bozukluklar	Çok yaygın	Öksürük
	Yaygın	Plevral effüzyoni, dispne, kardiyak olmayan göğüs ağrısı
Gastrointestinal bozukluklar	Çok yaygın	Pankreas enzimlerinde artış[9], kusma, diyare, bulantı, karın ağrısı[10], konstipasyon
	Yaygın	Pankreatit[11]
Hepatobiliyer bozukluklar	Çok yaygın	Hepatik enzim artışı[12]
	Yaygın	Kan bilirubini artışı[13]
Deri ve deri altı doku bozuklukları	Çok yaygın	Döküntü[14],kaşıntı
	Yaygın	Ürtiker
Kas-iskelet sistemi ve bağ doku bozuklukları	Çok yaygın	Kas-iskelet ağrısı[15], artralji
Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin durumlar	Çok yaygın	Yorgunluk[16]
	Yaygın	Ödem[17], pireksi[18]
Tetkikler	Yaygın	Kan kreatin fosfokinaz artışı
	Yaygın olmayan	Elektrokardiyogram QT uzaması

[1] Üst solunum yolu enfeksiyonu şunları içerir: üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit, farenjit ve rinit.
[2] Alt solunum yolu enfeksiyonları şunları içerir: pnömoni, bronşit ve trakeobronşit.
[3] Trombositopeni şunları içerir: trombositopeni ve trombosit sayısında azalma.
[4] Nötropeni şunları içerir: nötropeni ve nötrofil sayısında azalma.
[5] Anemi şunları içerir: anemi, hemoglobin düşüklüğü ve normositik anemi.
[6] Hipotiroidizm; hipotiroidizm, otoimmün tiroidit, kanda tiroid stimülan hormon (TSH) artışı, otoimmün hipotiroidizm ve primer hipotiroidizmi içerir.
[7] Dislipidemi şunları içerir: hipertrigliseridemi, kan kolesterolünde artış, hiperkolesterolemi, kan trigliseritlerinde artış, hiperlipidemi ve dislipidemi.
[8] Hipertansiyon şunları içerir: hipertansiyon ve kan basıncı artışı.
[9] Pankreas enzimlerinde artış şunları içerir: lipaz artışı, amilaz artışı ve hiperlipazemi.
[10] Karın ağrısı şunları içerir: karın ağrısı ve üst karın ağrısı.
[11] Pankreatit şunları içerir: pankreatit ve akut pankreatit.
[12] Karaciğer enzim artışı şunları içerir: alanin aminotransferaz (ALT) artışı, aspartat aminotransferaz (AST) artışı, gama-glutamiltransferaz (GGT) artışı, transaminazlarda artış ve hipertransaminazemi.
[13] Kan bilirubin artışı şunları içerir: kan bilirubin artışı, konjuge bilirubin artışı ve hiperbilirubinemi.
[14] Döküntü şunları içerir: döküntü, makülopapüler döküntü ve kaşıntılı döküntü.
[15] Kas-iskelet ağrısı şunları içerir: ekstremitelerde ağrı, sırt ağrısı, kas ağrısı, kemik ağrısı, kas-iskelet ağrısı, boyun ağrısı, göğüs bölgesi kas-iskelet ağrısı, kas-iskelet rahatsızlığı.
[16] Yorgunluk şunları içerir: yorgunluk ve asteni.
[17] Ödem şunları içerir: ödem ve periferik ödem.
[18] Pireksi şunları içerir: ateş ve vücut ısısında artış.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Miyelosupresyon
Asciminib alan hastaların %28,1'inde trombositopeni meydana gelmiştir ve hastaların sırasıyla % 7 ve % 9,5'inde derece 3 ve 4 advers reaksiyon bildirilmiştir. Derece 3 ve üzeri trombositopenisi olan hastalar arasında, reaksiyonların ilk ortaya çıkmasına kadar geçen medyan süre 6 hafta (aralık: 0,14 ila 64,14 hafta) ve meydana gelen herhangi bir reaksiyonun medyan süresi 1,57 haftadır (%95 GA, aralık: 1,14 ila 2 hafta). Trombositopenisi olan hastaların %2'sinde asciminib bir daha başlanmamak üzere sonlandırılmış, %12,6'sında ise advers reaksiyon nedeniyle asciminib geçici olarak durdurulmuştur.

Asciminib alan hastaların %21,8'inde nötropeni meydana gelmiştir ve sırasıyla %7,6 ve %6,3'ünde derece 3 ve 4 reaksiyon bildirilmiştir. Nötropenisi ≥ derece 3 olan hastalar arasında, reaksiyonların ilk ortaya çıkmasına kadar geçen medyan süre 7,14 hafta (aralık: 0,14 ila 180,14 hafta), meydana gelen herhangi bir reaksiyonun medyan süresi ise 1,86 haftadır (%95 GA, aralık: 1,29 ila 2 hafta). Nötropenili hastaların %1,3'ünde asciminib bir daha başlanmamak üzere sonlandırılmış, hastaların % 9,4'ünde ise geçici olarak durdurulmuştur.

Asciminib alan hastaların %12,9'unda anemi meydana gelmiştir ve %4,1'inde derece 3 reaksiyonlar meydana gelmiştir. Anemisi ≥ derece 3 olan hastalarda, reaksiyonların ilk meydana gelmesine kadar geçen medyan süre 24,14 hafta (aralık: 0,14 ila 207 hafta), meydana gelen herhangi bir reaksiyonun medyan süresi ise 0,86 haftadır (%95 GA, aralık: 0,29 ila 1,71 hafta). Hastaların %0,5'inde advers reaksiyon nedeniyle asciminib geçici olarak durdurulmuştur.

Pankreas toksisitesi
Asciminib alan hastaların %2'sinde pankreatit meydana gelmiştir ve %1,1'inde derece 3 reaksiyon bildirilmiştir. Pankreatit sebebiyle hastaların %0,5'inde asciminib bir daha başlanmamak üzere sonlandırılmış, %1,1'inde ise geçici olarak durdurulmuştur. Hastaların %7,4 ve %2'sinde sırasıyla derece 3 ve 4 olmak üzere, hastaların %19,8'inde asemptomatik serum lipaz ve amilazın yükselmeleri meydana gelmiştir. Pankreas enzimlerinde yükselme olan hastaların %2'sinde advers reaksiyon nedeniyle asciminib kalıcı olarak sonlandırılmıştır.

QT uzaması
Asciminib alan hastaların %0,9'unda elektrokardiyogram QT uzaması meydana gelmiştir. ASCEMBL klinik çalışmasında, bir hastada başlangıca göre 60 ms'den fazla QTcF artışı ile birlikte 500 milisaniyeden (ms) daha uzamış QTcF gözlenmiş ve bir hastada başlangıca göre 60 ms'den fazla QTcF artışı ile birlikte uzamış QTcF gözlenmiştir.

Hipertansiyon
Asciminib alan hastaların sırasıyla %9 ve %0,2'sinde derece 3 ve 4 olmak üzere, %17,1'inde hipertansiyon meydana gelmiştir. Hipertansiyon ≥ derece 3 olan hastalar arasında, reaksiyonların ilk ortaya çıkmasına kadar geçen medyan süre 40,14 haftadır (aralık: 0,14 ila 365 hafta). Asciminib tedavisi hastaların %0,9'unda advers reaksiyon sebebiyle geçici olarak durdurulmuştur.

Laboratuvar anormallikleri
ASCEMBL çalışmasında, günde iki kez 40 mg asciminib alan 156 hastanın %17,9'unda (tüm derecelerde) ve %7,1'inde (derece 3/4) laboratuar anormalliği olarak fosfat düzeylerinde düşüş meydana gelmiştir. ASC4FIRST çalışmasında ise laboratuar anormalliği olarak, normal aralıklara göre fosfat düzeylerinde düşüş, günde bir kez 80 mg asciminib alan 200 hastanın %20,5'inde (tüm derecelerde) meydana gelmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda, asciminib, artan toksisite kanıtı olmaksızın günde iki kez 280 mg'a kadar dozlarda uygulanmıştır.

Doz aşımı şüphesi durumunda genel destekleyici önlemler ve semptomatik tedavi başlatılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, protein kinaz inhibitörleri, BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleri

ATC kodu: L01EA06

Etki mekanizması
Asciminib, ABL/BCR-ABL1 tirozin kinazın güçlü bir inhibitörüdür. Asciminib, spesifik olarak ABL miristoil cebini hedefleyerek BCR-ABL1 füzyon proteininin ABL1 kinaz aktivitesini inhibe eder.

Farmakodinamik etkiler
In vitro olarak, asciminib, 3 nanomoların altındaki ortalama IC_{50} değerlerinde ABL1'in tirozin kinaz aktivitesini inhibe eder. Hastadan türetilen kanser hücrelerinde asciminib, 1 ila 25 nanomolar arasındaki IC_{50} değerleriyle BCR::ABL1'i barındıran hücrelerin proliferasyonunu spesifik olarak inhibe eder. BCR-ABL1'in yabanil(wild) tip ya da T315I mutant formunu eksprese eden hücrelerde asciminib, sırasıyla 0,61±0,21 ve 7,64±3,22 nanomolar ortalama IC_{50} değerleri ile hücre büyümesini inhibe eder.

KML'nin fare ksenograft modellerinde, asciminib, BCR::ABL1'in yabanil(wild) tip formunu barındıran tümörlerin büyümesini doza bağlı olarak inhibe etmiştir ve günde iki kez 7,5 mg/kg üzerindeki dozlarda tümörde gerileme gözlemlenmiştir.

Kardiyak elektrofizyoloji
Asciminib tedavisi, QT aralığının maruziyete bağlı uzaması ile ilişkilidir.

Asciminib konsantrasyonu ile Fridericia düzeltmeli (ΔQTcF) QT aralığının başlangıca göre tahmini ortalama değişikliği arasındaki korelasyon, günde iki kez 10 ila 280 mg ve günde bir kez 80 ila 200 mg arasında değişen dozlarda asciminib alan Ph+ KML veya Ph+ akut lenfoblastik lösemili (ALL) 239 hastada değerlendirilmiştir. Tahmini ortalama ΔQTcF, günde iki kez 40 mg asciminib dozu için 3.35 ms (% 90 GA üst sınırı: 4,43 ms) ve günde bir kez 80 mg dozu için 3,64 ms (%90 GA üst sınırı: 4,68 ms) olmuştur (bkz. Bölüm 4.4).

Klinik etkililik ve güvenlilik

Ph+ KML-KF
AZEVAY'ın, iki veya daha fazla tirozin kinaz inhibitörüne karşı intoleransı veya tedavi başarısızlığı olan , Philedelphia kromozomu pozitif kronik faz kronik miyeloid lösemi (Ph+ KF-KML) hastalarının tedavisindeki etkililiği ve güvenliliği, çok merkezli, randomize, aktif kontrollü ve açık etiketli faz III ASCEMBL çalışmasında değerlendirilmiştir. Son TKI'ye direnç şu şekillerde tanımlanmıştır: 3 ayda hematolojik veya sitogenetik yanıtın elde edilememesi; BCR::ABL1 (Uluslararası Ölçekte, IS) 6 ay veya sonrasında >%10; 6 ay veya sonrasında >%65 ya da 12 ay veya sonrasında >%35 Ph+ metafazları; herhangi bir zamanda tam hematolojik yanıt (THY), kısmi sitogenetik yanıt (KSY), tam sitogenetik yanıt (TSY) veya majör moleküler yanıt (MMY) kaybı; herhangi bir zamanda Ph+ metafazlarında potansiyel olarak çalışma ilacına karşı dirence veya klonal evrime neden olan yeni BCR::ABL1 mutasyonları. Son TKI'ya intolerans; optimal tedaviye rağmen düzelmeyen hematolojik

olmayan toksisiteler veya önerilen en düşük doz miktarına dozun azaltılmasına rağmen tekrarlayan hematolojik toksisiteler olarak tanımlanır.

Bu çalışmada toplam 233 hasta, günde iki kez 40 mg AZEVAY (N = 157) veya günde bir kez 500 mg bosutinib (N = 76) almak üzere 2:1 oranında randomize edilmiş ve majör sitogenetik yanıt (MSY) durumuna göre tabakalandırılmıştır. ASCEMBL çalışmasına, çalışmaya dahil olmadan önce T315I ve/veya V299L mutasyonu olduğu bilinen hastalar dahil edilmemiştir.

Hastalar, kabul edilemez toksisite veya tedavi başarısızlığı oluşana kadar tedaviye devam etmiştir.

Ph+ KML-KF hastalarının %51,5'i kadın ve %48,5'i erkektir ve medyan yaş 52'dir (aralık, 19 ila 83 yıl). 233 hastanın %18,9'u 65 yaş ve üzerindeyken, % 2,6'sı 75 yaş ve üzerindedir. Hastalar Beyaz (%74,7), Asyalı (%14,2) ve Siyahtır (%4,3). 233 hastanın %80,7'si ve %18'i Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (DKOG) performans durumu sırasıyla 0 veya 1'dir. Daha önce 2, 3, 4 veya 5 veya daha fazla basamak TKİ almış olan hastaların oranı sırasıyla %48,1, %31,3, %14,6 ve %6'dır.

Medyan tedavi süresi AZEVAY alan hastalar için 156 hafta (aralık, 0,1 ila 256,3 hafta) ve bosutinib alan hastalar için 30,5 haftadır (aralık, 1 ila 239,3 hafta).

Bulgular
Çalışmanın birincil sonlanım noktası 24 haftada; ikincil sonlanım noktası 96 haftada majör moleküler yanıt oranıdır (MMY). Majör moleküler yanıt oranı, Uluslararası Ölçek'te ≤ %0.1 BCR::ABL1 oranı olarak tanımlanmaktadır. Diğer ikincil sonlanım noktaları, 24 ve 96. haftalarda en az 20 metafazın incelendiği kemik iliğinde Ph+ pozitif metafaz olmayan TSY oranıdır.

ASCEMBL'den elde edilen ana etkililik sonuçları Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3 İki veya daha fazla tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda etkililik sonuçları (ASCEMBL)

	AZEVAY 40 mg günde iki kez	**Bosutinib 500 mg günde bir kez**	**Fark (%95 GA)[1]**	**p değeri**
MMY oranı, 24. haftada % (%95 GA)	N = 157 25,48 (18,87, 33,04)	N = 76 13,16 (6,49, 22,87)	12,24 (2,19, 22,30)	0,029[2]
MMY oranı, 96. haftada % (%95 GA)	37,58 (29,99, 45,65)	15,79 (8,43, 25,96)	21,74 (10,53, 32,95)	0,001[2]
TSY oranı, 24. haftada % (%95 GA)	N = 103[3] 40,78 (31,20, 50,90)	N = 62[3] 24,19 (14,22, 36,74)	17,30 (3,62, 30,99)	Resmi olarak test edilmemiştir.
TSY oranı, 96. haftada % (%95 GA)	39,81 (30,29, 49,92)	16,13 (8,02, 27,67)	23,87 (10,3, 37,43)	Resmi olarak test edilmemiştir.

1. Temel majör sitogenetik yanıt durumu için düzeltme yapıldığında
2. Cochran-Mantel-Haenszel iki taraflı test, temel majör sitogenetik yanıt durumuna göre sınıflandırılmıştır.
3. Başlangıçta TSY'de olmayan hastalara dayanan TSY analizi.

Birincil ve ikincil sonlanım noktaları, protokole göre istatistiksel olarak resmi olarak test edilen tek değerlerdir.

ASCEMBL'de, asciminib ile tedavi edilen hastaların %12,7'sinde ve bosutinib alan hastaların %13,2'sinde, başlangıçta tespit edilen bir veya daha fazla BCR::ABL1 mutasyonu söz konusu olmuştur. 24 haftada MMY, başlangıçta herhangi bir BCR::ABL1 mutasyonu olan veya olmayan asciminib alan hastaların sırasıyla %35,3 ve %24,8'inde gözlemlenmiştir. 24 haftada MMY, başlangıçta herhangi bir mutasyon olan veya olmayan bosutinib alan hastaların sırasıyla % 25'inde ve % 11,1'inde gözlenmiştir. Randomize tedavinin TKI'nin üçüncü, dördüncü veya beşinci veya daha fazla basamağını temsil ettiği hastalarda 24 haftada MMY oranı, asciminib ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla %29,3, %25 ve %16,1 ve bosutinib alan hastalarda sırasıyla %20, %13,8 ve %0 olmuştur.

Asciminib alan ve MMY'yi en az 120 hafta sürdüren hastaların Kaplan-Meier tahmini oranı %97'dir (%95 GA: 88,6, 99,2).

A2302 (ASC4OPT) çalışmasında daha önce iki veya daha fazla TKI ile tedavi edilmiş Ph+ KF-KML'li hastalarda günde bir kez 80 mg ve günde iki kez 40 mg rejimlerinin değerlendirilmesi
Daha önce iki veya daha fazla TKI ile tedavi edilmiş Ph+ KF-KML'li hastalarda günde iki kez 40 mg ve günde bir kez 80 mg asciminibin klinik etkililiği ve güvenliliği, çok merkezli, açık etiketli faz III tedavi optimizasyon çalışması A2302'de (ASC4OPT) değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 169 hasta günde iki kez 40 mg (n=85) veya günde bir kez 80 mg (n=84) almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Birincil amaç, 48. haftada asciminibin genel MMY'sini tahmin etmek olmuştur. Sonuçlar Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5 Daha önce iki veya daha fazla tirozin kinaz inhibitörü (ASC4OPT) ile tedavi edilmiş Ph+ KF-KML hastalarında etkililik sonuçları

	Asciminib 40 mg günde iki kez ve 80 mg günde bir kez	**Asciminib 40 mg günde iki kez**	**Asciminib 80 mg günde bir kez**	**Fark (%95 GA)[2]**	**p değeri**
	N=169	**N=85**	**N=84**		
48. haftada MMY oranı, % (%95 GA)[1]	38,46 (31,09, 46,24)	42,35 (31,70, 53,55)	34,52 (24,48, 45,69)	-7,83 (-22,45, 6,79)	Resmi olarak test edilmemiştir

[1] Clopper-Pearson %95 GA için yanıt oranları
[2] Sınıflandırılmamış Wald %95 GA

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim
Asciminib hızla emilir, medyan maksimum plazma düzeyine (T_{maks}) dozdan bağımsız olarak oral uygulamadan 2 ila 3 saat sonra ulaşılır. Asciminibin günde bir kez 80 mg ve günde iki kez 40 mg dozlarda uygulanmasını takiben kararlı durumda C_{maks}'ın, EAA_{tau}'nun ve C_{min}'in geometrik ortalaması (%geoCV) sırasıyla 793 ng/ml (% 49), 5262 ng*h/ml'dir (% 48) ve 263

ng/ml (%68) olarak bulunmuştur. Asciminibin günde bir kez 80 mg dozunda uygulanmasının ardından, kararlı durumda C_{maks}, EAA_{tau} ve C_{min}'in geometrik ortalaması (%geoCV), sırasıyla 1781 ng/ml (%23), 15112 ng*sa/ml (%28) ve 193 ng/ml (%40) olarak bulunmuştur. PBPK modelleri, asciminib absorpsiyonunun yaklaşık %100 olduğunu, biyoyararlanımın ise yaklaşık %73 olduğunu öngörmektedir.

Asciminibin biyoyararlanımı, yardımcı madde olarak hidroksipropil-β-siklodekstrin içeren oral tıbbi ürünlerin birlikte uygulanmasıyla azalabilir. Doz başına toplam 8 g olan hidroksipropil-β-siklodekstrin içeren çoklu itrakonazol oral çözelti dozlarının 40 mg'lık bir asciminib ile birlikte uygulanması, sağlıklı gönüllülerde asciminibin EAA_{inf}'ini % 40,2 oranında azaltmıştır.

Gıda etkisi
Gıda tüketimi, asciminibin biyoyararlanımını azaltır ve yüksek yağlı bir öğün, asciminib farmakokinetiği üzerinde düşük yağlı bir öğüne göre daha fazla etkiye sahiptir. Asciminib EAA, dozdan bağımsız olarak açlık durumuna kıyasla yüksek yağlı bir öğünle % 62,3 ve düşük yağlı bir öğünle %30 azalır (bkz. Bölüm 4.2).

Dağılım
Asciminibin kararlı durum konsantrasyonunda görünen dağılım hacmi, popülasyon farmakokinetik analizine göre 111 litredir. Asciminib, *in vitro* veriye göre, dozdan bağımsız olarak, 0,58'lik bir ortalama kan-plazma oranı ile esas olarak plazmaya dağılır. Asciminib, dozdan bağımsız olarak insan plazma proteinlerine %97,3 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon
Asciminib esas olarak CYP3A4 aracılı oksidasyon, UGT2B7 ve UGT2B17 aracılı glukuronidasyon yoluyla metabolize edilir. Asciminib, plazmada dolaşan ana bileşendir (uygulanan dozun %92,7'si).

Eliminasyon
Asciminib, böbrek yolunun küçük bir katkısıyla, esas olarak fekal atılım yoluyla elimine edilir. [^{14}C] işaretli asciminibin 80 mg'lık tek bir dozunun oral yoldan verilmesini takiben, asciminib dozunun %80'i ve %11'i sağlıklı gönüllülerin dışkısında ve idrarında tespit edilmiştir.

Değişmemiş asciminibin fekal eliminasyonu, uygulanan dozun %56,7'sini oluşturur.

Asciminib, BCRP (meme kanserine dirençli protein) aracılığıyla biliyer sekresyonla elimine edilir.

Popülasyon farmakokinetik analizine göre, asciminibin oral toplam klirensi (CL/F), toplam 80 mg günlük dozdan sonra 7 l/saat'tir. Asciminibin eliminasyon yarı ömrü, toplam 80 mg günlük dozda 7 ila 15 saat arasındadır.

Doğrusallık/doğrusal olmama durumu
Asciminib, günde bir veya iki kez uygulanan 10 ila 200 mg doz aralığında kararlı durum maruziyetinde (EAA ve Cmaks) dozla orantılı olarak hafif bir artış sergiler.

Geometrik ortalama birikim oranı, dozdan bağımsız olarak yaklaşık 2 kattır. Günde iki kez 40 mg dozunda kararlı durum koşullarına 3 gün içinde ulaşılır.

Günde iki kez 40 mg ve günde bir kez 80 mg rejimleri için maruziyet-yanıt ilişkisinin değerlendirilmesi

Daha önce iki veya daha fazla TKI ile tedavi edilmiş Ph+ KF-KML hastalarında A2302 (ASC4OPT) çalışmasından elde edilen maruziyet-yanıt modellemesine göre, 48. haftada günde iki kez 40 mg ile (42,6% [%95 GA: 38,4, 46]), günde bir kez 80 mg'a (39,6% [%95 GA: 35,4, 43]) göre sayısal olarak %3 daha yüksek bir MMY oranı öngörülmüştür (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1).

İlaç etkileşim potansiyelinin *in vitro* değerlendirilmesi

Asciminib; CYP3A4, UGT2B7 ve UGT2B17 enzimleri dahil olmak üzere çeşitli yollarla metabolize edilir ve taşıyıcı bir protein olan BCRP tarafından biliyer sistem içine atılır safra yoluyla salgılanır . CYP3A4, UGT ve/veya BCRP yolaklarını inhibe eden veya indükleyen tıbbi ürünler asciminib maruziyetini değiştirebilir.

CYP450 ve UGT enzimleri

İn vitro olarak, asciminib, günde iki kez 40 mg dozda ulaşılan plazma konsantrasyonlarında CYP3A4/5, CYP2C9 ve UGT1A1'i geri dönüşlü olarak inhibe eder. Asciminib, CYP3A4/5 ve CYP2C9 substratları olan tıbbi ürünlerin maruziyetini artırabilir (bkz. Bölüm 4.5).

Taşıyıcılar

Asciminib, BCRP ve P-gp'nin bir substratıdır.

Asciminib; BCRP, P-gp ve OATP1B sırasıyla 24, 22 ve 2 mikromolar Ki değerleri ile inhibe eder. PBPK modellerine göre asciminib, P-gp ve BCRP taşıyıcılarınının substratı olan tıbbi ürünlerin maruziyetini artırabilir.

ürünlerin maruziyetini artırabilir.

Özel popülasyonlar

Cinsiyet, ırk, vücut ağırlığı

Sistemik asciminib maruziyeti cinsiyet, ırk veya vücut ağırlığından klinik olarak ilgili herhangi bir ölçüde etkilenmez.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği

Böbrek fonksiyonu normal (mutlak glomerüler filtrasyon hızı [aGFR] ≥ 90 ml/dak) olan 6 gönüllü ve diyaliz gerektirmeyen ciddi böbrek yetmezliği (aGFR 15 ila <30 ml/dak) olan 8 gönüllüyü içeren özel bir böbrek yetmezliği çalışması gerçekleştirilmiştir. Asciminib EAA_{inf} ve C_{maks} değerleri, normal böbrek fonksiyonu olan gönüllülere kıyasla şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, tek bir 40 mg asciminib dozunun oral yoldan uygulanmasını takiben sırasıyla %56 ve %8 artar (bkz. Bölüm 4.2). Popülasyon farmakokinetiği modelleri, normal böbrek fonksiyonu olan gönüllülere kıyasla, hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda asciminib medyan kararlı durum $EAA_{0\text{-}24\ sa}$ değerinde % 11,5'lik bir artışa işaret etmektedir.

Karaciğer yetmezliği

Normal karaciğer fonksiyonu, hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A skoru 5-6), orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B skoru 7-9) veya şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C skoru 10-15) olan 8'er hastayı içeren özel bir karaciğer yetmezliği çalışması

gerçekleştirilmiştir. Asciminib EAA_{inf}, değeri normal karaciğer fonksiyonuna sahip gönüllülere kıyasla hafif, orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde, tek bir 40 mg asciminib dozunun oral uygulamasını takiben sırasıyla %22, %3 ve %66 oranında artmaktadır (bkz. Bölüm 4.2).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi

Köpeklerde yapılan *in vivo* kardiyak güvenlilik çalışmalarında; önerilen günde iki kez 40 mg ve günde bir kez 80 mg önerilen dozda elde edilenlerden sırasıyla 12 ve 8 kat daha yüksek EAA maruziyetlerinde olası olan, orta düzeyde kardiyovasküler etkiler (kalp hızında artış, sistolik basınçta düşüş, ortalama arter basıncında düşüş ve arter nabız basıncında düşüş) gözlenmiştir.

Tekrarlanan doz toksisitesi

Köpeklerde, hastalarda önerilen günde iki kez 40 mg veya günde bir kez 80 mg doz rejimleri ile elde edilenlerden daha düşük EAA maruziyetlerinde pankreatik etkiler (serum amilaz ve lipaz artışları, asiner hücre lezyonları) meydana gelmiştir. İyileşme yönünde bir eğilim gözlemlenmiştir.

Sıçanlarda, köpeklerde ve maymunlarda karaciğer enzimlerinde ve/veya bilirubinde artışlar gözlenmiştir. Sıçanlarda ve maymunlarda histopatolojik hepatik değişiklikler (santrilobüler hepatosit hipertrofisi, hafif safra kanalı hiperplazisi, artan bireysel hepatosit nekrozu ve yaygın hepatoselüler hipertrofi) görülmüştür. Bu değişiklikler, hastalarda önerilen günde iki kez 40 mg veya günde bir kez 80 mg ile elde edilenlere eşdeğer (sıçanlarda) veya 8 ila 18 kat daha yüksek (köpekler ve maymunlarda) EAA maruziyetlerinde meydana gelmiştir. Bu değişiklikler tamamen geri dönüşlü olmuştur.

Hematopoetik sistem üzerindeki etkiler (kırmızı kan hücresi kütlesinde azalma, dalak veya kemik iliği pigmentinde artış ve retikülositlerde artış), tüm türlerde hafif ve rejeneratif, ekstravasküler, hemolitik anemi ile tutarlı olmuştur. Bu değişiklikler, hastalarda önerilen günde iki kez 40 mg veya günde bir kez 80 mg ile elde edilenlere eşdeğer (sıçanlarda) veya 8 ila 14 kat daha yüksek (sırasıyla köpekler ve maymunlar) EAA maruziyetlerinde meydana gelmiştir. Bu değişikliklerin tamamen geri dönüşlü olduğu belirlenmiştir.

Sıçanların duodenumunda, önerilen günde iki kez 40 mg veya günde bir kez 80 mg alan hastalarda elde edilenden sırasıyla 30 veya 22 kat daha yüksek EAA maruziyetlerinde minimal mukozal hipertrofi/hiperplazi (villusun sık uzamasıyla birlikte mukoza kalınlığında artış) mevcut olmuştur. Bu değişikliğin tamamen geri dönüşlü olduğu görülmüştür.

Adrenal bezin minimal veya hafif hipertrofisi ve böbreklerde hafif ila orta derecede azalmış zona fasikülata vakuolasyonu, önerilen doz olan günde iki kez 40 mg alan hastalarda elde edilenlere eşdeğer (maymunlarda) veya 19 kat daha yüksek (sıçanlarda) EAA maruziyetlerinde ya da günde bir kez 80 mg alan hastalarda elde edilenlere eşdeğer (maymunlarda) veya 13 kat daha yüksek (sıçanlarda) EAA maruziyetlerinde meydana gelmiştir. Bu değişikliğin tamamen geri dönüşlü olduğu görülmüştür.

Kanserojenite ve mutajenite

Asciminib, *in vitro* ya da *in vivo* ortamda mutajenik, klastojenik veya anöjenik potansiyel sergilememiştir.

Sıçanlarda 2 yıllık bir karsinojenisite çalışmasında, dişi hayvanlarda 30 mg/kg/güne eşit veya daha yüksek dozlarda over Sertoli hücre hiperplazisinden oluşan neoplastik olmayan proliferatif değişiklikler gözlenmiştir. Dişi sıçanlarda en yüksek doz olan 66 mg/kg/gün dozunda overlerde benign Sertoli hücreli tümörler gözlenmiştir. Dişi sıçanlarda 66 mg/kg/gün asciminib ile EAA maruziyetleri, günde iki kez 40 mg veya günde bir kez 80 mg doz alan hastalarda elde edilenlerden genel olarak 8 veya 5 kat daha yüksektir.

Bu bulguların klinik önemi şu anda bilinmemektedir.

Üreme toksisitesi

Gebe sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan hayvan üreme çalışmaları, organogenez sırasında asciminibin oral uygulamasının embriyotoksisite, fetotoksisite ve teratojenisiteyi indüklediğini göstermiştir.

Embriyo-fetal gelişim çalışmalarında, sıçanlarda fetal malformasyonlarda hafif bir artış (anasarca ve kardiyak malformasyonlar) ve visseral ve iskelet varyantlarında artış gözlenmiştir. Tavşanlarda embriyo-fetal mortalitenin göstergesi olan rezorpsiyonlardaki insidans artışı ve düşük bir kardiyak malformasyon insidansı olarak teratojenisite gözlenmiştir. Sıçanlarda 25 mg/kg/gün'lük advers etki gözlenmeyen fetal düzeyde (fetal NOAEL), EAA maruziyetleri, hastalarda önerilen günde iki kez 40 mg veya günde bir kez 80 mg dozunda elde edilenlere eşdeğer veya daha düşük olmuştur. Tavşanlarda, 15 mg/kg/gün'lük fetal NOAEL'de, EAA maruziyetleri, hastalarda önerilen günde iki kez 40 mg veya günde bir kez 80 mg dozunda elde edilenlere eşdeğer veya daha düşük olmuştur.

Sıçan fertilite çalışmasında, asciminib, erkek ve dişi sıçanlarda üreme işlevini etkilememiştir. 200 mg/kg/gün dozlarında, muhtemelen sırasıyla günde iki kez 40 mg veya günde bir kez 80 mg dozunda hastalarda elde edilenlerden 19 veya 13 kat daha yüksek EAA maruziyetlerinde, erkek sperm motilitesi ve sperm sayısı üzerinde hafif bir etki gözlenmiştir.

Pre- ve posnatal gelişime yönelik toksisite çalışması yapılmamıştır.

Fototoksisite

Farelerde asciminib, 200 mg/kg/gün'den başlayarak doza bağlı fototoksik etkiler göstermiştir. 60 mg/kg/gün NOAEL'de, plazmadaki C_{maks}'a dayalı maruziyet, hastalarda önerilen günde iki kez 40 mg veya günde bir kez 80 mg dozundaki maruziyetten 15 veya 6 kat daha yüksektir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği
Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)
Mikrokristalin selüloz (granüle) (E 460i)

Mikrokristalin selüloz (ince) (E 460)
Hidroksipropil selüloz (E463)
Kroskarmeloz sodyum (E 468)
Magnezyum stearat
Kolloidal silikon dioksit
Saf su

Film kaplama
Polivinil alkol (E 1203)
Titanyum dioksit (E 171)
Talk (E 533b)
Lesitin (E 322)
Ksantan sakızı (E 415)
Siyah demir oksit (E 172)
Kırmızı demir oksit (E 172)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altında saklanmalıdır.
Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

60 film kaplı tablet içeren ambalajlarda PCTFE/PVC/Alu blisterler.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Farmanova Sağlık Hizmetleri Limited Şirketi
Barbaros Mahallesi, Mor Sümbül Sokak Nidakule, No:7/3f, İç Kapı No:27
Ataşehir / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2023/510

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

20.12.2023

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ