

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,  
שלום רב,

**הנדון: עדכון בתנאי הרישום ועדכון בטיחות בעלוני התכשיר**  
**Scemblix 20 mg, Scemblix 40 mg, Film coated tablets**  
**סמבליקס 20 מ"ג, סמבליקס 40 מ"ג, טבליות מצופות**

חברת נוברטיס ישראל בע"מ מבקשת להודיע על עדכון בתנאי הרישום ועדכון בטיחות בעלון לרופא ובעלון לצרכן של התכשיר בנדון.

עדכון התווית התכשיר כדלהלן ( טקסט שנוסף מסומן **בצבע אדום** עם קו תחתי, טקסט שהוסר מסומן **בצבע אדום** ובקו חצייה):

SCSEMBLIX is indicated for the treatment of adult patients with:

- **Newly diagnosed** Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) in chronic phase (CP), ~~previously treated with two or more tyrosine kinase inhibitors (TKIs).~~
- **Previously treated Ph+ CML in CP.**
- Ph+ CML in CP with the T315I mutation.

**להלן נוסח ההתוויה העדכני:**

SCSEMBLIX is indicated for the treatment of adult patients with:

- Newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) in chronic phase (CP).
- Previously treated Ph+ CML in CP.
- Ph+ CML in CP with the T315I mutation.

**המרכיב הפעיל:**

ASCIMINIB (AS HYDROCHLORIDE) 20 mg

ASCIMINIB (AS HYDROCHLORIDE) 40 mg

בהודעה זו מפורטים העדכונים המהותיים בלבד (ללא שינוי נוסח, עריכה, אדמיניסטרציה וכו'). למידע מלא על התרופה יש לעיין בעלון לרופא ובעלון לצרכן העדכניים של התכשיר.

(טקסט שנוסף מסומן **בצבע אדום** עם קו תחתי, טקסט שהוסר מסומן **בצבע אדום** ובקו חצייה, שינויים אשר מהווים החמרה מסומנים **ברקע צהוב**).

העלון לרופא והעלון לצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על-ידי פניה לבעל הרישום נוברטיס ישראל בע"מ.

---

בברכה,  
נוברטיס ישראל בע"מ

.....

**1. INDICATIONS AND USAGE**

SCEMBLIX is indicated for the treatment of adult patients with:

- Newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) in chronic phase (CP); ~~previously treated with two or more tyrosine kinase inhibitors (TKIs).~~
- Previously treated Ph+ CML in CP.
- Ph+ CML in CP with the T315I mutation.

**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

**2.1 Recommended Dosage in Patients with Newly Diagnosed or Ph+ CML-CP, Previously Treated Ph+ CML-CP with Two or More TKIs**

The recommended dose of SCEMBLIX is 80 mg taken orally once daily at approximately the same time each day or 40 mg orally twice daily at approximately 12-hour intervals. The recommended dose of SCEMBLIX is taken orally without food. Avoid food consumption for at least 2 hours before and 1 hour after taking SCEMBLIX [see *Clinical Pharmacology (12.2)*].

Continue treatment with SCEMBLIX as long as clinical benefit is observed or until unacceptable toxicity occurs.

**2.2 Recommended Dosage in Patients with Ph+ CML-CP with the T315I Mutation**

The recommended dose of SCEMBLIX is 200 mg taken orally twice daily at approximately 12-hour intervals. The recommended dose of SCEMBLIX is taken orally without food. Avoid food consumption for at least 2 hours before and 1 hour after taking SCEMBLIX [see *Clinical Pharmacology (12.2)*].

**2.3 Missed Dose**

Once Daily Dosage Regimen: If a SCEMBLIX dose is missed by more than approximately 12 hours, skip the dose and take the next dose as scheduled.

Twice Daily Dosage Regimens: If a SCEMBLIX dose is missed by more than approximately 6 hours, skip the dose and take the next dose as scheduled.

**2.4 Dosage Modifications**

Dosage Modifications for Patients with Ph+ CML-CP, Newly Diagnosed or Previously Treated Ph+ CML-CP with Two or More TKIs

For the management of adverse reactions, reduce the SCEMBLIX dose as described in Table 1.

Dosage Modifications for Patients with Ph+ CML-CP with the T315I Mutation

For the management of adverse reactions, reduce the SCEMBLIX dose as described in Table 1.

**Table 1: Recommended Dosage Reductions for SCEMBLIX for Adverse Reactions**

<b>Dosage Reduction</b>	<b>Dosage for Patients with <u>Two newly diagnosed CP-CML, Previously Treated with Two or previously treated Ph+ CML-CP More TKIs</u></b>	<b>Dosage for <u>Patients-patients</u> with Ph+ CML-CP with the T315I <u>Mutation</u></b>

First	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg once daily</li> <li>OR</li> <li>• 20 mg twice daily</li> </ul>	160 mg twice daily
Subsequent <del>Reduction</del> reduction	Permanently discontinue SCEMBLIX in patients unable to tolerate 40 mg once daily OR 20 mg twice daily.	Permanently discontinue SCEMBLIX in patients unable to tolerate 160 mg twice daily.

.....

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 Myelosuppression

Thrombocytopenia, neutropenia, and anemia have occurred in patients receiving SCEMBLIX. Thrombocytopenia occurred in ~~98-156~~ of ~~356-556~~ (28%) patients receiving SCEMBLIX, with Grade 3 or 4 thrombocytopenia reported in ~~24-39~~ (7%) and ~~42-53~~ (~~42~~10%) of patients, respectively. Among the patients with Grade 3 or 4 thrombocytopenia, median time to first occurrence of events was 6 weeks (range, 0.1 to 64 weeks). ~~SCEMBLIX was~~ ~~Of the 98 patients with thrombocytopenia, 7 (2%) patients~~ permanently discontinued ~~SCEMBLIX~~ in ~~11 (2%) patients~~, while ~~SCEMBLIX-it~~ was temporarily withheld in ~~45-70~~ (13%) patients due to ~~thrombocytopenia~~ ~~the adverse reaction~~.

Neutropenia occurred in ~~69-121~~ (~~49~~22%) patients receiving SCEMBLIX, with Grade 3 and 4 neutropenia reported in ~~26-42~~ (78%) and ~~30-35~~ (86%) patients, respectively. Among the patients with Grade 3 or 4 neutropenia, median time to first occurrence of events was ~~6-7~~ weeks (range, 0.1 to 180 weeks). ~~Of the 69 patients with neutropenia, 4 (1.1%) patients~~ ~~SCEMBLIX was~~ permanently discontinued ~~SCEMBLIX~~ in ~~7 (1.3%) patients~~, while ~~SCEMBLIX-it~~ was temporarily withheld in ~~34-52~~ (40%) patients due to ~~neutropenia~~ ~~the adverse reaction~~.

Anemia occurred in ~~46-72~~ (13%) patients receiving SCEMBLIX, with Grade 3 anemia occurring in ~~19-23~~ (54%) patients. Among the patients with Grade 3 or 4 anemia, median time to first occurrence of events was ~~30-24~~ weeks (range, 0.4-1 to 207 weeks). ~~Of the 46 patients with anemia, SCEMBLIX was~~ temporarily withheld in ~~2-3~~ (0.65%) patients due to ~~anemia~~ ~~the adverse reaction~~ [see Adverse Reactions (6.1)].

Perform complete blood counts every two weeks for the first 3 months of treatment and monthly thereafter or as clinically indicated. Monitor patients for signs and symptoms of myelosuppression.

Based on the severity of thrombocytopenia and/or neutropenia, reduce dose, temporarily withhold, or permanently discontinue SCEMBLIX [see Dosage and Administration (2.4)].

### 5.2 Pancreatic Toxicity

Pancreatitis occurred in ~~9-11~~ of ~~356-556~~ (2.5%) patients receiving SCEMBLIX, with Grade 3 pancreatitis occurring in ~~4-6~~ (1.1%) patients. ~~All cases of pancreatitis occurred in the Phase I study (X2101). Of the 9 patients with pancreatitis, two (0.6%) patients~~ ~~SCEMBLIX was~~ permanently discontinued ~~SCEMBLIX~~ in ~~three (0.5%) patients~~, while ~~SCEMBLIX-it~~ was temporarily withheld in ~~4-6~~ (1.1%) patients due to ~~pancreatitis~~ ~~the adverse reaction~~. ~~Asymptomatic elevation~~ ~~Elevation~~ of serum lipase and amylase occurred in ~~76-110~~ of ~~356-556~~ (~~21~~20%) patients receiving SCEMBLIX, with Grade 3 and Grade 4 pancreatic enzyme elevations occurring in ~~36-41~~ (407%) and ~~8-11~~ (2.2%) patients, respectively. ~~Of the 76 patients with pancreatic enzymes elevated, SCEMBLIX was~~ permanently discontinued in ~~8-11~~ (2.2%) patients due to ~~the elevation of serum lipase and amylase~~ ~~the adverse reaction~~ [see Adverse Reactions (6.1)].

Assess serum lipase and amylase levels monthly during treatment with SCEMBLIX, or as clinically indicated. Monitor patients for signs and symptoms of pancreatic toxicity. Perform more frequent monitoring in patients with a history of pancreatitis. If lipase and amylase elevation are accompanied by abdominal symptoms, temporarily withhold SCEMBLIX and consider appropriate diagnostic tests to exclude pancreatitis [see Dosage and Administration (2.4)].

Based on the severity of lipase and amylase elevation, reduce dose, temporarily withhold, or permanently discontinue SCEMBLIX [see Dosage and Administration (2.4)].

### 5.3 Hypertension

Hypertension occurred in ~~68-98~~ of ~~356-556~~ (~~19-18~~%) patients receiving SCEMBLIX, with Grade 3 or 4 hypertension reported in ~~32-53~~ (~~9-10~~%) and 1 (0.32%) patients, respectively. Among the patients with Grade 3 or 4 hypertension, median time to first occurrence was ~~14-45~~ weeks (range, 0.1 to ~~156-365~~ weeks). ~~Of the 68 patients with hypertension, SCEMBLIX was temporarily withheld in 3-5 (0.89%) patients due to hypertension the adverse reaction [see Adverse Reactions (6.1)].~~

Monitor and manage hypertension using standard antihypertensive therapy during treatment with SCEMBLIX as clinically indicated; for Grade 3 or higher hypertension, temporarily withhold, reduce dose, or permanently discontinue SCEMBLIX depending on persistence of hypertension [see Dosage and Administration (2.4)].

### 5.4 Hypersensitivity

Hypersensitivity occurred in ~~115-172~~ of ~~356-556~~ (~~32-31~~%) patients receiving SCEMBLIX, with Grade 3 or 4 hypersensitivity reported in 6 (1.71%) patients [see Adverse Reactions (6.1)]. Reactions included rash, edema, and bronchospasm. Monitor patients for signs and symptoms of hypersensitivity and initiate appropriate treatment as clinically indicated; for Grade 3 or higher hypersensitivity, temporarily withhold, reduce dose, or permanently discontinue SCEMBLIX depending on persistence of hypersensitivity [see Dosage and Administration (2.4)].

### 5.5 Cardiovascular Toxicity

Cardiovascular toxicity (including ischemic cardiac and CNS conditions, arterial thrombotic and embolic conditions) and cardiac failure occurred in ~~46-65~~ (~~13-12~~%) and in ~~9-13~~ (2.53%) of ~~356-556~~ patients receiving SCEMBLIX, respectively [see Adverse Reactions (6.1)]. Grade 3 cardiovascular toxicity was reported in ~~12-14~~ (~~32.45~~%) patients, while Grade 3 cardiac failure was observed in 5 (~~1.40.9~~%) patients. Grade 4 cardiovascular toxicity occurred in ~~2-4~~ (0.67%) patients, with fatalities occurring in ~~3-4~~ (0.87%) patients. ~~Grade 4 cardiac failure was reported in 1 (0.2%) patient with fatality occurring in 1 (0.2%) patient.~~ Permanent discontinuation of SCEMBLIX occurred in ~~3-5~~ (0.89%) patients due to cardiovascular toxicity and in 1 (0.32%) patient due to cardiac failure, respectively. ~~In the majority of patients, Cardiovascular-cardiovascular~~ toxicity occurred in patients with pre-existing cardiovascular conditions or risk factors, and/or prior exposure to multiple TKIs.

Arrhythmia, including QTc prolongation, occurred in ~~24-35~~ of ~~356-556~~ (~~76~~%) patients receiving SCEMBLIX, with Grade 3 ~~or 4~~ arrhythmia reported in ~~8-10~~ (~~21.8~~%) ~~and 2 (0.4%)~~ patients, respectively. QTc prolongation occurred in ~~3-5~~ of ~~356-556~~ (0.89%) patients receiving SCEMBLIX, with Grade 3 QTc prolongation reported in ~~1-2~~ (0.34%) patients [see Adverse Reactions (6.1)].

Monitor patients with history of cardiovascular risk factors for cardiovascular signs and symptoms. Initiate appropriate treatment as clinically indicated; for Grade 3 or higher cardiovascular toxicity, temporarily withhold, reduce dose, or permanently discontinue SCEMBLIX depending on persistence of cardiovascular toxicity [see Dosage and Administration (2.4)].

.....

## 6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions can occur with SCEMBLIX and are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Myelosuppression [see Warnings and Precautions (5.1)]
- Pancreatic Toxicity [see Warnings and Precautions (5.2)]
- Hypertension [see Warnings and Precautions (5.3)]
- Hypersensitivity [see Warnings and Precautions (5.4)]

- Cardiovascular Toxicity [see Warnings and Precautions (5.5)]

## 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The pooled safety population described in the WARNINGS AND PRECAUTIONS reflect exposure to SCEMBLIX at 10 mg to 200 mg orally twice daily (between 0.25 to 5 times the recommended dosage for the 80 mg daily dosage and between 0.05 times and up to the recommended dosage for the 200 mg twice daily dosage) in ~~356-556~~ patients enrolled in one of ~~two-three~~ clinical trials, including patients with Ph+ CML in CP receiving SCEMBLIX as monotherapy: study CABL001J12301 (ASC4FIRST), study CABL001A2301 (ASCEMBL) and study CABL001X2101 [see Clinical Studies (14)]. Among the ~~356-556~~ patients receiving SCEMBLIX, the median duration of exposure to SCEMBLIX was ~~116-123~~ weeks (range, 0.1 to ~~342-439~~ weeks) with 79% of patients exposed for at least 48 weeks and 71% of patients exposed for at least 96 weeks, respectively.

The most common ( $\geq 20\%$ ) adverse reactions in patients who received SCEMBLIX were musculoskeletal pain, rash, fatigue, upper respiratory tract infection, headache, abdominal pain, arthralgia, and diarrhea.

### Adverse Reactions in Patients with Newly Diagnosed Ph+ CML-CP

The ASC4FIRST clinical trial randomized 405 patients with newly diagnosed Ph+ CML-CP to receive SCEMBLIX 80 mg once daily or investigator selected tyrosine kinase inhibitors (IS-TKIs). IS-TKIs included imatinib (400 mg once daily), nilotinib (300 mg twice daily), dasatinib (100 mg once daily), or bosutinib (400 mg once daily) [see Clinical Studies (14.1)]. The safety population (received at least 1 dose of SCEMBLIX) included 200 patients with newly diagnosed Ph+ CML-CP. Among patients who received SCEMBLIX, 84% were exposed for 96 weeks or longer [see Clinical Studies (14.1)].

Serious adverse reactions occurred in 15% of patients who received SCEMBLIX. Serious adverse reactions in  $\geq 1\%$  included pancreatitis (1%), musculoskeletal pain (1%), and peripheral neuropathy (1%).

Permanent discontinuation due to an adverse reaction occurred in 5% of patients receiving SCEMBLIX. Adverse reactions which resulted in permanent discontinuation of SCEMBLIX in  $\geq 1\%$  of patients included pancreatic enzymes increased (1.5%), cardiovascular toxicity (1%), and thrombocytopenia (1%).

Dosage interruptions of SCEMBLIX due to an adverse reaction occurred in 33% of patients. Adverse reactions which required dosage interruption in  $> 5\%$  of patients included thrombocytopenia (13%) and neutropenia (10%).

Dose reductions of SCEMBLIX due to an adverse reaction occurred in 6% of patients. Adverse reactions which required dose reductions in  $> 1\%$  of patients included thrombocytopenia (2.5%) and neutropenia (1.5%).

The most common ( $\geq 20\%$ ) adverse reactions in patients who received SCEMBLIX were musculoskeletal pain and rash.

The most common select laboratory abnormalities that worsened from baseline in  $\geq 20\%$  of patients who received SCEMBLIX were lymphocyte count decreased, leukocyte count decreased, platelet count decreased, neutrophil count decreased, calcium corrected decreased, lipase increased, cholesterol increased, uric acid increased, alanine aminotransferase (ALT) increased, alkaline phosphatase (ALP) increased, hemoglobin decreased, and triglycerides increased.

Table 3 summarizes the adverse reactions in ASC4FIRST.

**Table 3: Adverse Reactions ( $\geq 10\%$ ) in Patients with Newly Diagnosed Ph+ CML in CP, Who Received SCEMBLIX in ASC4FIRST**

Adverse Reaction	SCEMBLIX N = 200		IS-TKIs N = 201	
	All Grades %	Grade 3 or 4 %	All Grades %	Grade 3 or 4 %

<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>				
Musculoskeletal pain <sup>a</sup>	<u>29</u>	<u>1.5</u>	<u>34</u>	<u>0.5</u>
Arthralgia	<u>13</u>	<u>2</u>	<u>10</u>	<u>0.5</u>
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>				
Rash <sup>b</sup>	<u>20</u>	<u>0</u>	<u>27</u>	<u>2</u>
<b>General disorders and administration site conditions</b>				
Fatigue <sup>c</sup>	<u>19</u>	<u>1</u>	<u>22</u>	<u>1</u>
<b>Gastrointestinal disorders</b>				
Diarrhea <sup>d</sup>	<u>18</u>	<u>0</u>	<u>28</u>	<u>1.5</u>
Abdominal pain <sup>e</sup>	<u>17</u>	<u>0.5</u>	<u>12</u>	<u>0.5</u>
<b>Constipation</b>	<u>10</u>	<u>0</u>	<u>9</u>	<u>0.5</u>
<b>Infections and infestations</b>				
Upper respiratory tract infection <sup>f</sup>	<u>18</u>	<u>0</u>	<u>20</u>	<u>0.5</u>
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>				
<b>Dyslipidemia<sup>g</sup></b>	<u>19</u>	<u>1</u>	<u>11</u>	<u>0.5</u>
<b>Nervous system disorders</b>				
Headache <sup>h</sup>	<u>17</u>	<u>0.5</u>	<u>17</u>	<u>0</u>
<b>Vascular disorders</b>				
Hypertension <sup>i</sup>	<u>11</u>	<u>6</u>	<u>6</u>	<u>4</u>

Abbreviations: Ph+ CML in CP, Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) in chronic phase (CP); IS-TKIs, investigator selected tyrosine kinase inhibitors.

<sup>a</sup>Musculoskeletal pain includes: musculoskeletal pain, myalgia, pain in extremity, back pain, non-cardiac chest pain, bone pain, neck pain, musculoskeletal stiffness, musculoskeletal discomfort, musculoskeletal chest pain, arthritis, and spinal pain.

<sup>b</sup>Rash includes: rash, rash maculo-papular, rash pustular, rash macular, dermatitis exfoliative, drug eruption, dermatitis acneiform, eczema, rash pruritic and rash vesicular.

<sup>c</sup>Fatigue includes: fatigue and asthenia.

<sup>d</sup>Diarrhea includes: diarrhea, colitis and enteritis.

<sup>e</sup>Abdominal pain includes: abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal discomfort, abdominal pain lower and gastrointestinal pain.

<sup>f</sup>Upper respiratory tract infection includes: upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, pharyngitis, rhinitis and respiratory tract infection.

<sup>g</sup>Dyslipidemia includes: dyslipidemia, hypertriglyceridemia, blood cholesterol increased, hypercholesterolemia, hyperlipidemia and blood triglycerides increased.

<sup>h</sup>Headache contains: headache and migraine.

<sup>i</sup>Hypertension contains: blood pressure increased, blood pressure systolic increased, diastolic hypertension, and hypertension.

Clinically relevant adverse reactions in < 10% of patients treated with SCEMBLIX in ASC4FIRST included: nausea, cough, pruritus, dry eye, pyrexia, vomiting, dizziness, edema, lower respiratory tract infection, decreased appetite, hypothyroidism, urticaria, arrhythmia, influenza, neuropathy peripheral, hemorrhage, urinary tract infection, pneumonia, dyspnea, pancreatitis, vision blurred, febrile neutropenia, and palpitations.

Table 4 summarizes the laboratory abnormalities in ASC4FIRST.

**Table 4: Select Laboratory Abnormalities (≥ 20%) That Worsened From Baseline in Patients with Newly Diagnosed Ph+ CML in CP, Who Received SCEMBLIX in ASC4FIRST**

<b>Laboratory Abnormality</b>	<b>SCEMBLIX<sup>a</sup></b>		<b>IS-TKIs<sup>a</sup></b>	
	<b>All Grades %</b>	<b>Grade 3 or 4 %</b>	<b>All Grades %</b>	<b>Grade 3 or 4 %</b>

<b>Hematologic parameters</b>				
Lymphocyte count decreased	<u>72</u>	<u>3.5</u>	<u>84</u>	<u>11</u>
Leukocyte count decreased	<u>55</u>	<u>5</u>	<u>68</u>	<u>13</u>
Platelet count decreased	<u>48</u>	<u>13</u>	<u>56</u>	<u>11</u>
Neutrophil count decreased	<u>47</u>	<u>12</u>	<u>63</u>	<u>21</u>
Hemoglobin decreased	<u>25</u>	<u>3</u>	<u>51</u>	<u>5</u>
<b>Biochemical parameters</b>				
Calcium corrected decreased	<u>46</u>	<u>0.5</u>	<u>76</u>	<u>2</u>
Lipase increased	<u>39</u>	<u>12</u>	<u>50</u>	<u>12</u>
Cholesterol increased	<u>40</u>	<u>0</u>	<u>34</u>	<u>0</u>
Uric acid increased <sup>a</sup>	<u>37</u>	<u>=</u>	<u>22</u>	<u>=</u>
Alanine aminotransferase (ALT) increased	<u>33</u>	<u>2.5</u>	<u>45</u>	<u>6</u>
Alkaline phosphatase (ALP) increased	<u>26</u>	<u>0.5</u>	<u>36</u>	<u>0</u>
Triglycerides increased	<u>25</u>	<u>1</u>	<u>20</u>	<u>1.5</u>
<sup>a</sup> The denominator used to calculate the rate for SCEMBLIX and IS TKIs varied from 198 to 200 and 201, respectively, based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.				
<sup>b</sup> Worst post-baseline laboratory abnormalities based on normal ranges.				
CTCAE version 5.0				

.....

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

.....

### 8.5 Geriatric Use

~~In~~ Among the ~~ASCEMBL~~ study, 44 of the ~~233~~ (19%)~~556~~ patients receiving SCEMBLIX in the ASC4FIRST, ASCEMBL and X2101 studies, 130 (23%) were 65 years of age ~~or~~ and older and ~~6~~ 31 (2.6%) were 75 years of age ~~or~~ and older.

~~In the X2101 study, 16 of the 48 (33%) patients with the T315I mutation were 65 years of age or older and 4 (8%) were 75 years of age or older.~~

Overall, no differences in safety or efficacy of SCEMBLIX were observed between patients 65 years of age ~~or~~ and older compared to younger patients. ~~There is an insufficient number of patients 75 years of age or older to assess whether there are differences in safety or efficacy.~~

## 14 CLINICAL STUDIES

### 14.1 Newly Diagnosed Ph+ CML-CP

The efficacy of SCEMBLIX in the treatment of patients with newly diagnosed Ph+ CML in chronic phase (Ph+ CML-CP) was evaluated in the multi-center, randomized, active-controlled, and open-label study ASC4FIRST (NCT04971226).

In this study, a total of 405 patients were randomized in a 1:1 ratio to receive either SCEMBLIX or investigator selected tyrosine kinase inhibitors (IS-TKIs). Prior to randomization, the investigator selected the TKI (imatinib, nilotinib, dasatinib, or bosutinib) to be used in the event of randomization to the comparator arm, based on patient characteristics and comorbidities. Patients were stratified according to EUTOS long-term survival (ELTS) risk group (low, intermediate, high), and pre-randomization selection of TKI (imatinib or other TKIs stratum composed of nilotinib, dasatinib, and bosutinib). Patients received either SCEMBLIX or IS-TKIs, and continued treatment until unacceptable toxicity or treatment failure occurred.

Patients were 37% female and 63% male with median age 51 years (range, 18 to 86 years). Of the 405 patients, 24% were 65 years or older, while 6% were 75 years or older. Patients were White (54%), Asian (44%), Black or African American (1%), and 1% unknown.

Of the 405 patients, 200 received SCEMBLIX, while 201 received IS-TKIs. Of the 201 patients receiving IS-TKIs, 99 received imatinib, 49 received nilotinib, 42 received dasatinib, and 11 received bosutinib. Four patients did not receive any treatment.

The median duration of treatment was 27 months (range, 0.2 to 36 months) for patients receiving SCEMBLIX, and 25 months (range, 0.3 to 35 months) for patients receiving IS-TKIs. With a minimum of 96 weeks of follow-up, 82% of patients on SCEMBLIX, and 60% of patients on IS-TKIs were still receiving treatment.

The main efficacy outcome was major molecular response rate (MMR) at 48 weeks. Efficacy was established based on SCEMBLIX compared to IS-TKIs and SCEMBLIX compared to IS-TKIs within the imatinib stratum. The key secondary objective evaluated MMR at 96 weeks for SCEMBLIX compared both to IS-TKIs and to IS-TKIs within the imatinib stratum. Secondary objectives evaluated MMR at 48 and 96 weeks for SCEMBLIX compared to IS-TKIs within the other TKIs stratum. The main efficacy outcomes from ASC4FIRST are summarized in Table 10.

**Table 10: Efficacy Results in Patients with Newly Diagnosed Ph+ CML-CP (ASC4FIRST)**

<u>Response</u>	<u>SCEMBLIX 80 mg once daily All patients (N = 201)</u>	<u>IS-TKIs<sup>a</sup> All patients (N = 204)</u>	<u>Difference (95% CI)<sup>b</sup></u>	<u>p-value</u>
<u>MMR at 48 weeks</u>				
<u>MMR (%)</u>	<u>68</u>	<u>49</u>	<u>19</u>	<u>&lt; 0.001<sup>c</sup></u>
<u>(95% CI)</u>	<u>(61, 74)</u>	<u>(42, 56)</u>	<u>(10, 28)</u>	
<u>MMR at 96 weeks</u>				
<u>MMR (%)</u>	<u>74</u>	<u>52</u>	<u>22</u>	<u>&lt; 0.001<sup>c</sup></u>
<u>(95% CI)</u>	<u>(68, 80)</u>	<u>(45, 59)</u>	<u>(14, 31)</u>	
<u>Response</u>	<u>SCEMBLIX 80 mg once daily Imatinib stratum (N = 101)</u>	<u>IS-TKIs<sup>a</sup> Imatinib stratum (N = 102)</u>	<u>Difference (95% CI)<sup>b</sup></u>	<u>p-value</u>

<b>MMR at 48 weeks</b>				
<u>MMR (%)</u>	<u>69</u>	<u>40</u>	<u>30</u>	<u>&lt; 0.001<sup>d</sup></u>
<u>(95% CI)</u>	<u>(59, 78)</u>	<u>(31, 50)</u>	<u>(17, 42)</u>	
<b>MMR at 96 weeks</b>				
<u>MMR (%)</u>	<u>76</u>	<u>47</u>	<u>30</u>	<u>&lt; 0.001<sup>d</sup></u>
<u>(95% CI)</u>	<u>(67, 84)</u>	<u>(37, 57)</u>	<u>(18, 42)</u>	

Abbreviations: MMR, major molecular response ( $BCR::ABL1^{IS} < 0.1\%$ ); IS-TKIs, investigator selected tyrosine kinase inhibitors. <sup>a</sup>IS-TKIs include imatinib (400 mg once daily) and other TKIs of nilotinib (300 mg twice daily), dasatinib (100 mg once daily) or bosutinib (400 mg once daily).

<sup>b</sup>Estimated using a common risk difference stratified by PRS-TKI and baseline ELTS risk groups.

<sup>c</sup>Adjusted p-value using a Cochran-Mantel-Haenszel 1-sided test stratified by PRS-TKI and baseline ELTS risk groups.

<sup>d</sup>Adjusted p-value using a Cochran-Mantel-Haenszel 1-sided test stratified by baseline ELTS risk groups.

MMR rates at 96 weeks in patients receiving SCEMBLIX and IS-TKIs within the other TKIs stratum were 72% (95% CI: 62%, 81%) and 57% (95% CI: 47%, 67%), respectively.

Median time to MMR in patients receiving SCEMBLIX, IS-TKIs, and IS-TKIs within the imatinib stratum were: 24 weeks (95% CI: 24 to 25 weeks), 36 weeks (95% CI: 36 to 49 weeks), and 49 weeks (95% CI: 36 to 60 weeks), respectively.

.....

Revised in ~~December 2025~~ January 2026.

## העדכונים בעלון לצרכן:

.....

### 1. למה מיועדת התרופה?

לטיפול במבוגרים עם:

- לוקמיה מיאלואידית כרונית (Ph+ CML) בשלב כרוני (CP) שאובחנו לראשונה – שטופלו בעבר בשתי תרופות מסוג מעכבי טירוזין קינאז או יותר.
- לוקמיה מיאלואידית כרונית (Ph+ CML) בשלב כרוני (CP). שטופלו בעבר.
- לוקמיה מיאלואידית כרונית (Ph+ CML) בשלב כרוני (CP) עם המוטציה T315I.

קבוצה תרפויטית: תרופות אנטינאופלסטיות, מעכבות טירוזין קינאז

### 2. לפני השימוש בתרופה

.....

**אינטראקציות/תגובות בין תרופתיות**

נטילת סמבליקס עם תרופות אחרות מסוימות עלולה לגרום לתגובות בין תרופתיות תוך גרימת תופעות לוואי ועלולה להשפיע על אופן הפעולה של סמבליקס.

**אם אתה לוקח או אם לקחת לאחרונה תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד אם אתה לוקח:**

**השפעת תרופות אחרות על סמבליקס**

מעכבים חזקים של CYP3A4

מתן בו זמנית/משולב של סמבליקס עם מעכב חזק של CYP3A4 (כגון: קלריתרומיצין, טליטרומיצין, טרולאנדומיצין, איטרוקונזול, קטוקונזול, ווריקונזול, ריטונאביר, אינדינאביר, נלפינביר או סאקווינאביר) מעלה את רמות אסימיניב בדם, דבר העלול להגביר את הסיכון לתופעות לוואי. במקרה של טיפול משולב בסמבליקס 200 מ"ג פעמיים ביום יחד עם מעכב חזק של CYP3A4, תידרש למעקב קפדני על ידי הרופא לתופעות לוואי.

תמיסה לשתייה של איטראקונזול המכילה הידרוקסיפרופיל-β-ציקלודקסטרין

מתן בו זמנית/משולב של סמבליקס עם תמיסה לשתייה של איטראקונזול המכילה הידרוקסיפרופיל-β-ציקלודקסטרין מפחית את רמות אסימיניב בדם, מה שעלול להפחית את היעילות של סמבליקס. הימנע משימוש משולב של סמבליקס בכל המינונים המומלצים יחד עם תמיסה לשתייה של איטראקונזול המכילה הידרוקסיפרופיל-β-ציקלודקסטרין.

משפיעים חזקים של CYP3A4

מתן בו זמנית/משולב של סמבליקס עם משפיעים חזקים של CYP3A4 (כגון: קרבמזפין, פנוברביטל, פניטואין, St. John's wort) היפרקאם (היפריקום) פרפוראטום) מפחית את רמות אסימיניב בדם.

**השפעת סמבליקס על תרופות אחרות**

סובסטרטים מסוימים של CYP3A4

מתן בו זמנית/משולב של סמבליקס עם סובסטרטים של CYP3A4 (כגון: פנטניל, אלפנטניל, דיהידרוארגוטמין או ארגוטמין) מעלה את הרמות בדם של סובסטרטים מסוימים של CYP3A4, מה שעלול להגביר את הסיכון לתופעות לוואי של סובסטרטים אלו. במקרה של טיפול משולב בסמבליקס במינון יומי של 80 מ"ג עם סובסטרטים מסוימים של CYP3A4, במקרים ששינויים מזעריים בריכוז עלולים להוביל לתופעות לוואי רציניות, תידרש למעקב קפדני על ידי הרופא לתופעות לוואי. יש להימנע משימוש משולב של סמבליקס במתן 200 מ"ג פעמיים ביום עם סובסטרטים מסוימים של CYP3A4, במקרים בהם שינויים מזעריים בריכוז עלולים להוביל לתופעות לוואי רציניות.

### סובסטרטים של CYP2C9

מתן **בו זמנית משולב** של סמבליקס עם סובסטרטים של CYP2C9 (כגון: פניטואין או וורפארין) מעלה את הרמות בדם של סובסטרטים מסוימים של CYP2C9, מה שעלול להגביר את הסיכון לתופעות לוואי. הימנע מטיפול משולב של סמבליקס במתן יומי של 80 מ"ג עם סובסטרטים מסוימים של CYP2C9, במקרים שבהם שינויים מזעריים בריכוז עלולים להוביל לתופעות לוואי רציניות. אם לא ניתן להימנע מטיפול משולב, הרופא ינחה אותך להוריד מיון של סובסטרטים של CYP2C9.

**יש להימנע** משימוש משולב של סמבליקס במתן 200 מ"ג פעמיים ביום עם סובסטרטים רגישים של CYP2C9 וסובסטרטים מסוימים של CYP2C9, במקרים בהם שינויים מזעריים בריכוז עלולים להוביל לתופעות לוואי חמורות. אם טיפול משולב לא ניתן למניעה, הרופא ינחה אותך לשקול טיפול חלופי עם סובסטרט לא מסוג CYP2C9.

### סובסטרטים מסוימים של P-gp

מתן **בו זמנית משולב** של סמבליקס עם סובסטרטים של P-gp (כגון: דיגוקסין, דביגטרן, קולכיצין) מעלה את הרמות של הסובסטרטים של P-gp בדם, מה שעלול להגביר את הסיכון לתופעות לוואי של סובסטרטים אלו.

במקרה של טיפול משולב **עפ"ש** סמבליקס בכל המינונים המומלצים יחד עם סובסטרטים של P-gp, **במקרים הרופא יידרש לנטר מקרוב תופעות לוואי, כיוון** ששינויים מזעריים בריכוז עלולים **להוביל לגרוע** לרעילויות רציניות, תיידרש למעקב קפדני על ידי הרופא לתופעות לוואי חמורות.

### סובסטרטים של BCRP

מתן **בו זמנית משולב** של סמבליקס עם סובסטרטים של BCRP (כגון: סולפאסאלאזין, מתוטרקסאט, רוזובסטין) עלול להעלות את הרמות של סובסטרטים של BCRP בדם, מה שעלול להגביר את הסיכון לתופעות לוואי של סובסטרטים אלו.

**יש להימנע** משימוש משולב של סמבליקס בכל המינונים המומלצים יחד עם רוזובסטין.

במקרה של טיפול משולב **עפ"ש** סמבליקס בכל המינונים המומלצים יחד עם סובסטרטים אחרים של BCRP, הרופא יידרש לנטר מקרוב תופעות לוואי וייתכן שינחה אותך להוריד את המינון של הסובסטרטים של BCRP בהתאם להמלצה בעלון שלהם.

### **שימוש בתרופה ומזון**

יש ליטול סמבליקס ללא מזון. **עליך להימנע מאכילה** במשך לפחות שעתיים לפני ושעה אחת לאחר נטילת סמבליקס.

### **היריון, הנקה ופוריות**

#### היריון

עליך להודיע לרופא אם את בהיריון או מתכננת להרות. סמבליקס יכול לפגוע בעובר.

#### נשים המסוגלות להרות

- הרופא יבצע בדיקת היריון לפני תחילת הטיפול בסמבליקס.
- **נשים המסוגלות להרות צריכות עלייך** להשתמש באמצעי מניעה יעיל במהלך הטיפול ובמשך שבוע אחד לאחר המנה האחרונה של סמבליקס. שוחחי עם הרופא על אמצעי המניעה העשויים להתאים לך.
- אם נכנסת להיריון או אם את חושבת שאת עשויה להיות בהיריון במהלך הטיפול בסמבליקס, דווחי לרופא מיד.

.....

### **3. כיצד תשתמש בתרופה?**

יש להשתמש בתכשיר תמיד בהתאם להוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח בנוגע למינון ואופן הטיפול בתכשיר. המינון ואופן הטיפול ייקבעו על-ידי הרופא בלבד.

**המינון הממומלץ** בדרך כלל בחולים עם לוקמיה מיאלואידית כרונית חיובית לכרומוזום פילדלפיה **שאובחנו לראשונה או טופלו בעבר בשלב כרוני הוא:**

80 מ"ג פעם ביום בשעה קבועה או 40 מ"ג פעמיים ביום במרווחים של כ-12 שעות.

**המינון הממומלץ** בדרך כלל בחולים עם לוקמיה מיאלואידית כרונית חיובית לכרומוזום פילדלפיה בשלב כרוני עם המוטציה T315I הוא:

200 מ"ג פעמיים ביום במרווחים של כ-12 שעות.

יש ליטול סמבליקס ללא מזון. **עליך להימנע מאכילה** במשך לפחות שעתיים לפני ושעה אחת לאחר נטילת סמבליקס.

#### 4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש בסמבליקס עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. ייתכן שלא תסבול מאף אחת מהן.

#### סמבליקס עלולה לגרום לתופעות לוואי רציניות, לרבות:

.....

- **בעיות בלב**. סמבליקס עלולה לגרום לעלייה ברמות האנזימים עמילאז וליפאז בדם, אשר עלולה להוות סימן לדלקת הלב. הרופא עשוי לבצע בדיקות דם אחת לחודש או לפי הצורך במהלך הטיפול בסמבליקס כדי לאבחן בעיות בלב. דווח לרופא מייד אם אתה סובל מכאב או מאי-נוחות **חמורים פתאומיים** באזור הקיבה (**בטן**), מבחילה או מהקאה.
  - **לחץ דם גבוה**. הרופא עשוי לבדוק את לחץ הדם שלך ולטפל בלחץ דם גבוה במהלך הטיפול בסמבליקס לפי הצורך. דווח לרופא אם אתה מפתח לחץ דם **גבוה מאגבר** או תסמינים של לחץ דם גבוה, לרבות בלבול, כאבי ראש, סחרחורת, כאב בחזה או קוצר נשימה.
- .....
- **בעיות לב וכלי דם (קרדיווסקולריות)**. סמבליקס עלולה לגרום לבעיות לב וכלי דם, לרבות התקף לב, שבץ, קרישי דם או חסימת עורקים, אי ספיקת לב וקצב לב לא תקין, אשר יכולות להיות רציניות ועלולות לעיתים להוביל למוות. **במרבית המקרים**, בעיות אלו בלב ובכלי דם **הופיעו כוללות להופיע** אצל אנשים עם גורמי סיכון או בעלי היסטוריה של בעיות אלו, **אצל אנשים** שטופלו בעבר בתרופות מעכבות טירוזין קינאז אחרות. הרופא עשוי לבצע מעקב לצורך אבחון בעיות לב וכלי דם ולטפל בכך לפי הצורך במהלך הטיפול בסמבליקס. דווח לרופא או פנה לעזרה רפואית מייד אם אתה מפתח:

- קוצר נשימה
- כאב או לחץ בחזה
- תחושה שהלב פועם בקצב מהיר מדי או שאתה מרגיש פעימות לב בלתי תקינות
- נפיחות בקרסוליים או בכפות הרגליים
- סחרחורת
- עלייה במשקל
- חוסר תחושה או חולשה בצד אחד של הגוף
- ירידה בראייה או איבוד ראייה
- קושי בדיבור
- כאב בידיים, ברגליים, בגב, בצוואר או בלסת
- כאב ראש
- כאב חמור באזור הקיבה (**בטן**)

- **חום**
- **זיהום בדרכי השתן**
- **כאב ראש**
- **כאב בטן**
- **הקאה**
- **זיהום בריאות (דלקת ריאות)**
- **כאב בשרירים, בעצמות או במפרקים (כאב מוסקולוסקלטלי)**
- **דימום**
- **עצירות**

- **הצטברות נוזלים בחלל שבין הריאה לדופן בית החזה כאב בחזה, שיעול, שיהוקים, נשימה מואצת, הצטברות של נוזל בחלל בין הריאות לבין החזה, שבמידה וחמור יכול לגרום לחוסר נשימה (תפליט פלוראלי)**

**נירופתיה היקפית**

**תופעות לוואי שנצפו בחולים עם לוקמיה מיאלואידית כרונית חיובית לכרומוזום פילדלפיה בשלב כרוני שאובחנו לראשונה:**

**תופעות הלוואי השכיחות ביותר של סמבליקס כוללות (שמופיעות ב-10% או יותר מ-10% אחד או יותר מעשרה מהמשתמשים) כוללות:**

- זיהומים באף, בגרון או בסינוסים (דרכי הנשימה העליונות)
- כאב בשרירים, בעצמות או במפרקים (כאב מוסקולוסקלטלי)
- כאב במפרקים (ארתרלגיה)
- פריחה
- עייפות
- שלשול
- כאבי בטן
- עצירות
- זיהומים בדרכי הנשימה העליונות
- הפרעה ברמות השומנים בדם (דיסליפדימיה)
- כאב ראש
- יתר לחץ דם
- עייפות
- בחילה
- פריחה
- שלשול
- הקאה
- דימום
- כאב במפרקים (ארתרלגיה)
- נפיחות כללית (בצקת)
- גרד
- שיעול
- יתר לחץ דם
- כאב בטן

**תוצאות מעבדה חריגות (מופיעות ב-20% או יותר מ-20% מהמשתמשים):**  
**המטולוגיה**

- ירידה בספירת לימפוציטים של טסיות, תאי דם לבנים ותאי דם אדומים
- ירידה בספירת לוקוציטים
- ירידה בספירת טסיות
- ירידה בספירת ניוטרופילים
- ירידה ברמת המוגלובין

**ביוכימיה**

- ירידה ברמת סידן מתוקנת
- עלייה ברמת האנזים ליפאז של שומנים (טריגליצרידים, כולסטרול) בדם
- עלייה ברמות של קריאטין קינאז בדם
- עלייה ברמות של אנזימי כבד בדם
- עלייה ברמות של אנזימי לבלב (עמילאז וליפאז) בדם
- עלייה ברמת הכולסטרול
- עלייה ברמות של חומצה אורית בדם
- ירידה ברמות פוספאט
- ירידה ברמות סידן מתוקנת
- עלייה ברמת האנזים אלנין אמינוטרנספראז (ALT)

- עלייה ברמות של קריאטינין בדם
- עלייה ברמות של האנזים אלקליין פוספטאז (ALP)
- עלייה ברמות של בילירובין בדם
- עלייה או ירידה ברמות אשלגן בדם
- עלייה ברמת הטריגליצרידים

**תופעות לוואי נוספות (מופיעות בפחות מ- 10% מהמשתמשים) כוללות :**

- ~~עצירות/בחילה~~
- ~~שיעול~~
- ~~גרד~~
- ~~יובש בעין~~
- ~~חום~~
- ~~הקאות~~
- ~~סחרחורת~~
- ~~בצקת~~
- ~~זיהום בדרכי הנשימה התחתונות~~
- ~~ירידה בתיאבון~~
- ~~תת-פעילות של בלוטת התריס (היפותירואידיזם)~~
- ~~אי ספיקת לב~~
- ~~חום~~
- ~~זיהום בדרכי השתן~~
- ~~זיהום בריאות (דלקת ריאות)~~
- ~~קצב לב לא תקין, כולל שינויים בפעילות החשמלית של הלב (הפרעת קצב (אריתמיה), כולל הארכת מקטע QT באק"ג)~~
- ~~כאב בחזה, שיעול, שיהוקים, נשימה מואצת, הצטברות נוזל בחלל בין הריאות לבין החזה, שבמקרה שהיא חמורה יכולה לגרום לחוסר נשימה (תפליט פלוראלי)~~
- ~~קוצר נשימה, נשימה מאומצת~~
- ~~סחרחורת~~
- ~~רמות גבוהות של שומנים/לפידים (דיסליפידמיה)~~
- ~~ירידה בתיאבון~~
- ~~פריחה מגרדת (אורטיקריה)~~
- ~~הפרעות בקצב לב (אריתמיה)~~
- ~~שפעת~~
- ~~זיהום של הריאות והסמפונות (דרכי הנשימה התחתונות)~~
- ~~שפעת~~
- ~~נירופתיה היקפית~~
- ~~דימום~~
- ~~זיהום בדרכי השתן~~
- ~~דלקת ריאות~~
- ~~קוצר נשימה~~
- ~~דלקת לבלב (פנקריאטיטיס)~~
- ~~טשטוש ראייה~~
- ~~ניוטרופניה המלווה בחום (ניוטרופניה פיברילית)~~
- ~~דפיקות לבהרגשה של דפיקות לב מהירות וחזקות (פלפיטציות)~~
- ~~טשטוש ראייה~~
- ~~יובש בעין~~
- ~~תת-פעילות של בלוטת התריס עם עלייה אפשרית במשקל, אגירת נוזלים, עצירות, רגישות לקור (היפותירואידיזם)~~
- ~~חום מעל 38°C המקושר עם רמה נמוכה של תאי דם לבנים (ניוטרופניה פיברילית)~~
- ~~דלקת לבלב (פנקריאטיטיס)~~
- ~~פגיעה עצבית (נירופתיה היקפית)~~

**תופעות לוואי שנצפו בחולים עם לוקמיה מיאלואידית כרונית חיובית לכרומוזום פילדלפיה בשלב כרוני שטופלו בעבר**

**תופעות לוואי שמופיעות ב- 10% או יותר מ- 10% מהמשתמשים כוללות:**

- זיהומים בדרכי הנשימה העליונות
- כאב בשרירים, בעצמות או במפרקים (כאב מוסקולוסקלטלי)
- כאב במפרקים (ארתרלגיה)
- כאב ראש
- עייפות
- פריחה
- יתר לחץ דם
- שלשול
- בחילה
- כאב בטן

**תוצאות מעבדה חריגות (מופיעות ב- 10% או יותר מ- 10% מהמשתמשים):**

**המטולוגיה:**

- ירידה בספירת טסיות
- ירידה בספירת נוטרופילים
- ירידה ברמת המוגלובין
- ירידה בספירת לימפוציטים

**ביוכימיה:**

- עלייה ברמת טריגליצרידים
- עלייה ברמת קריאטין קינאז
- עלייה ברמת אלנין אמינוטרנספראז (ALT)
- עלייה ברמת אספרטט אמינוטרנספראז (AST)
- עלייה ברמת חומצה אורית
- ירידה ברמת פוספאט
- ירידה ברמת סידן מתוקנת
- עלייה ברמת ליפאז
- עלייה ברמת קריאטינין
- עלייה ברמת עמילאז
- עלייה ברמת אלקליין פוספאז (ALP)
- עלייה ברמת בילירובין
- עלייה בכולסטרול
- ירידה ברמת אשלגן

**תופעות לוואי נוספות (מופיעות בפחות מ- 10% מהמשתמשים) כוללות:**

- שיעול
- קוצר נשימה
- הצטברות נוזלים בחלל שבין הריאה לדופן בית החזה (תפליט פלאורלי)
- סחרחורת
- נירופתיה היקפית
- בצקת
- חום
- הקאות
- עצירות
- הפרעה ברמות השומנים בדם (דיסליפידמיה)

- ירידה בתיאבון
- גרד
- פריחה מגרדת (אורטיקריה)
- זיהום בדרכי הנשימה התחתונות
- שפעת
- זיהום בדרכי השתן
- דלקת ריאות
- דימום
- הפרעת קצב (אריתמיה) (לרבות מקטע QT מוארך באלקטרוקארדיוגרם)
- דפיקות לב (פלפיטציות)
- אי ספיקת לב
- טשטוש ראייה
- יובש בעין
- תת-פעילות של בלוטת התריס (היפותירואידיזם)
- נויטרופניה מלווה בחום (נויטרופניה פיברילית)

### **תופעות לוואי שנצפו בחולים עם לוקמיה מיאלואידית כרונית חיובית לכרומוזום פילדלפיה בשלב כרוני עם המוטציה T315I**

#### **תופעות לוואי שמופיעות ב-10% או יותר מ-10% מהמשתמשים כוללות:**

- כאב בשרירים, בעצמות או במפרקים (כאב מוסקולוסקלטלי)
- כאב במפרקים (ארתרלגיה)
- עייפות
- בצקת
- בחילות
- שלשול
- הקאות
- כאב בטן
- פריחה
- גרד
- כאב ראש
- שיעול
- דימום
- יתר לחץ דם
- זיהום בדרכי הנשימה העליונות

#### **תוצאות מעבדה חריגות (מופיעות ב-10% או יותר מ-10% מהמשתמשים):**

##### המטולוגיה:

- ירידה ברמת המוגלובין
- ירידה ברמת נויטרופילים
- ירידה ברמת לימפוציטים
- ירידה בספירת טסיות

##### ביוכימיה:

- עלייה ברמת אלנין אמינוטרנספראז (ALT)
- עלייה ברמת אשלגן
- עלייה ברמת טריגליצרידים
- עלייה ברמת ליפאז
- ירידה ברמת פוספאט

- עלייה ברמת חומצה אורית
- עלייה ברמת אספרטט אמינוטרנספראז (AST)
- ירידה ברמת סידן מתוקנת
- עלייה ברמת קריאטינין
- עלייה ברמת עמילאז
- עלייה ברמת בילירובין
- עלייה ברמת כולסטרול
- עלייה ברמת אלקליין פוספטאז (ALP)

**תופעות לוואי נוספות (מופיעות בפחות מ- 10% מהמשתמשים) כוללות:**

- עצירות
- דלקת לבלב (פנקריאטיטיס)
- חום
- סחרחורת
- נירופתיה היקפית
- דלקת ריאות
- זיהום בדרכי הנשימה התחתונות
- קוצר נשימה
- הצטברות נוזלים בחלל שבין הריאה לדופן בית החזה (תפליט פלאורלי)
- יובש בעין
- טשטוש ראייה
- הפרעת קצב (אריתמיה)
- דפיקות לב (פלפיטציות)
- אי ספיקת לב
- ירידה בתיאבון
- הפרעה ברמות השומנים בדם (דיסליפידמיה)
- רגישות יתר
- פריחה מגרדת (אורטיקריה)

.....

נערך בינואר-צמבר 2025-2026.

.....