

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Scemblix 20 mg filmom obložene tablete
Scemblix 40 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Scemblix 20 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 21,62 mg asciminibklorida, što odgovara 20 mg asciminiba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 43 mg laktoze hidrata.

Scemblix 40 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 43,24 mg asciminibklorida, što odgovara 40 mg asciminiba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 86 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Scemblix 20 mg filmom obložene tablete

Blijedo žute, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s ukošenim rubovima, promjera približno 6 mm, s utisnutim logotipom tvrtke s jedne strane i brojem „20“ s druge strane.

Scemblix 40 mg filmom obložene tablete

Ljubičastobijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s ukošenim rubovima, promjera približno 8 mm, s utisnutim logotipom tvrtke s jedne strane i brojem „40“ s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Scemblix je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s kroničnom mijeloičnom leukemijom s pozitivnim Philadelphia kromosomom u kroničnoj fazi (Ph+ KML-KF) koji su prethodno liječeni s dva ili više inhibitora tirozin kinaze (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju bolesnika s leukemijom.

Doziranje

Preporučena doza je 40 mg dvaput na dan, u razmacima od otprilike 12 sati.

Propuštena doza

Ako je od propuštene doze prošlo manje od 6 sati, potrebno je uzeti propuštenu dozu, a sljedeću dozu nakon toga uzeti prema rasporedu.

Ako je od propuštene doze prošlo otprilike više od 6 sati, potrebno je preskočiti propuštenu dozu, a sljedeću dozu uzeti prema rasporedu.

Trajanje liječenja

Liječenje asciminibom treba nastaviti sve dok se primijećuje klinička korist ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Prilagodbe doze zbog nuspojava

Početna doza je 40 mg dvaput na dan, dok je smanjena doza 20 mg dvaput na dan. Doza može biti prilagođena na temelju sigurnosti i podnošljivosti u pojedinog bolesnika, kako je opisano u Tablici 1. Primjenu asciminiba potrebno je trajno prekinuti u bolesnika koji ne podnose dnevnu dozu od 20 mg dvaput na dan.

Tablica 1 Raspored prilagođavanja doze asciminiba radi zbrinjavanja nuspojava

Nuspojava	Prilagodba doze
Trombocitopenija i/ili neutropenija	
ABN < $1,0 \times 10^9/l$ i/ili Trc < $50 \times 10^9/l$	Privremeno prekinuti liječenje asciminibom do oporavka na ABN $\geq 1 \times 10^9/l$ i/ili Trc $\geq 50 \times 10^9/l$. U slučaju oporavka: <ul style="list-style-type: none">• unutar 2 tjedna: nastaviti s početnom dozom.• nakon više od 2 tjedna: nastaviti sa smanjenom dozom. U slučaju rekurentne teške trombocitopenije i/ili neutropenije, privremeno prekinuti liječenje asciminibom do oporavka na ABN $\geq 1 \times 10^9/l$ i Trc $\geq 50 \times 10^9/l$, zatim nastaviti sa smanjenom dozom.
Asimptomatska povišenja vrijednosti amilaze i/ili lipaze	
Povišenje > $2,0 \times$ GGN	Privremeno prekinuti liječenje asciminibom do oporavka na < $1,5 \times$ GGN. <ul style="list-style-type: none">• U slučaju oporavka: nastaviti sa smanjenom dozom. Ako se događaji ponovno jave uz smanjenu dozu, trajno prekinuti liječenje.• Ako ne dođe do oporavka: trajno prekinuti liječenje. Obaviti dijagnostičke pretrage da bi se isključio pankreatitis.
Nehematološke nuspojave	
Nuspojave 3. ili višeg ¹ stupnja	Privremeno prekinuti liječenje asciminibom do oporavka na 1. ili niži stupanj. <ul style="list-style-type: none">• U slučaju oporavka: nastaviti sa smanjenom dozom.• Ako ne dođe do oporavka: trajno prekinuti liječenje.

ABN: apsolutni broj neutrofila; Trc: trombociti; GGN: gornja granica normale

¹Na temelju Zajedničkih terminoloških kriterija za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE) v 4.03.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi od 65 i više godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Scemblix u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Scemblix je namijenjen za peroralnu primjenu. Filmom obložene tablete trebaju se progutati cijele uz čašu vode te se ne smiju lomiti, drobiti ili žvakati.

Tablete je potrebno uzimati peroralno, bez hrane. Konzumiranje hrane treba izbjegavati najmanje 2 sata prije i 1 sat nakon uzimanja asciminiba (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Mijelosupresija

U bolesnika koji su uzimali asciminib javile su se trombocitopenija, neutropenija i anemija. Teška (NCI CTCAE 3. ili 4. stupanj) trombocitopenija i neutropenija zabilježene su tijekom liječenja asciminibom (vidjeti dio 4.8). Mijelosupresija je općenito bila reverzibilna i zbrinuta privremenim prekidom liječenja. Kompletnu krvnu sliku potrebno je napraviti svaka dva tjedna tijekom prva 3 mjeseca liječenja, a nakon toga jednom mjesečno ili sukladno kliničkoj indikaciji. Bolesnike je potrebno pratiti zbog mogućih znakova i simptoma mijelosupresije.

Na temelju težine trombocitopenije i/ili neutropenije dozu je potrebno privremeno prekinuti, smanjiti ili trajno prekinuti kako je opisano u Tablici 1 (vidjeti dio 4.2).

Toksičnost za gušteraču

Pankreatitis i asimptomatska povišenja vrijednosti lipaze i amilaze u serumu, uključujući teške reakcije, javili su se u bolesnika koji su primali asciminib (vidjeti dio 4.8).

Razine lipaze i amilaze u serumu potrebno je procjenjivati svakih mjesec dana tijekom liječenja asciminibom, ili sukladno kliničkoj indikaciji. Bolesnike je potrebno pratiti zbog mogućih znakova i simptoma toksičnosti za gušteraču. Učestalije je praćenje potrebno u bolesnika s pankreatitisom u anamnezi. Ako su povišenja vrijednosti lipaze i amilaze u serumu popraćena abdominalnim simptomima, liječenje je potrebno privremeno prekinuti te razmotriti odgovarajuće dijagnostičke pretrage radi isključivanja pankreatitisa (vidjeti dio 4.2).

Na temelju težine povišenja vrijednosti lipaze i amilaze u serumu dozu je potrebno privremeno prekinuti, smanjiti ili trajno prekinuti kako je opisano u Tablici 1 (vidjeti dio 4.2).

Produljenje QT intervala

Produljenje QT intervala zabilježeno je u bolesnika koji su primali asciminib (vidjeti dio 4.8).

Preporučuje se napraviti elektrokardiogram prije početka liječenja asciminibom te ga pratiti tijekom liječenja sukladno kliničkoj indikaciji. Hipokalijemiju i hipomagnezijemiju je potrebno korigirati prije primjene asciminiba te pratiti za vrijeme liječenja sukladno kliničkoj indikaciji.

Potreban je oprez kod istodobne primjene asciminiba s lijekovima s poznatim rizikom od *torsades de pointes* (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Hipertenzija

Hipertenzija, uključujući tešku hipertenziju, zabilježena je u bolesnika koji su primali asciminib (vidjeti dio 4.8).

Hipertenziju i ostale kardiovaskularne čimbenike rizika potrebno je redovito pratiti i zbrinjavati koristeći standardnu terapiju za vrijeme liječenja asciminibom.

Reaktivacija hepatitisa B

Reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV) zabilježena je u bolesnika koji su kronični nositelji tog virusa nakon primjene drugih inhibitora BCR::ABL1 tirozin kinaze (TKI-jeva). Bolesnike je potrebno testirati na infekciju HBV-om prije početka liječenja asciminibom. Nositelje virusa HBV kojima je potrebno liječenje asciminibom potrebno je pažljivo nadzirati zbog mogućih znakova i simptoma aktivne infekcije HBV-om tijekom terapije te još nekoliko mjeseci nakon završetka terapije.

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi s poznatim rizikom od *torsades de pointes*

Potreban je oprez tijekom istodobne primjene asciminiba i lijekova s poznatim rizikom od *torsades de pointes*, uključujući, između ostalih, bepridil, klorokin, klaritromicin, halofantrin, haloperidol, metadon, moksifloksacin ili pimozyd (vidjeti dio 5.1).

Lijekovi koji bi mogli smanjiti koncentracije asciminiba u plazmi

Snažni induktori CYP3A4

Istodobna primjena snažnog induktora CYP3A4 (rifampicina) smanjila je vrijednost AUC_{inf} asciminiba za 15 % te povećala C_{max} za 9 % u zdravih ispitanika koji su primili jednokratnu dozu asciminiba od 40 mg.

Potreban je oprez tijekom istodobne primjene asciminiba sa snažnim induktorima CYP3A4, uključujući, između ostalih, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin ili gospinu travu (*Hypericum perforatum*), koji mogu uzrokovati smanjenu djelotvornost asciminiba.

Lijekovi kojima bi asciminib mogao promijeniti koncentracije u plazmi

Supstrati CYP3A4 s uskim terapijskim indeksom

Istodobna primjena asciminiba sa supstratom CYP3A4 (midazolamom) povećala je vrijednost AUC_{inf} midazolama za 28 % i C_{max} za 11 % u zdravih ispitanika koji su primali asciminib 40 mg dvaput na dan.

Potreban je oprez tijekom istodobne primjene asciminiba sa supstratima CYP3A4 za koje je poznato da imaju uski terapijski indeks, uključujući, između ostalih, supstrate CYP3A4 fentanil, alfentanil, dihidroergotamin ili ergotamin (vidjeti dio 5.2). Nije potrebna prilagodba doze asciminiba.

Supstrati CYP2C9

Istodobna primjena asciminiba sa supstratom CYP2C9 (varfarinom) povećala je vrijednost AUC_{inf} S-varfarina za 41 % i C_{max} za 8 % u zdravih ispitanika koji su primali asciminib 40 mg dvaput na dan.

Potreban je oprez tijekom istodobne primjene asciminiba sa supstratima CYP2C9 za koje je poznato da imaju uski terapijski indeks, uključujući, između ostalih, fenitoin ili varfarin (vidjeti dio 5.2). Nije potrebna prilagodba doze asciminiba.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

Status trudnoće u žena reproduktivne dobi mora se provjeriti prije početka liječenja asciminibom.

Spolno aktivne žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju (metode koje rezultiraju stopama trudnoće koje su manje od 1 %) za vrijeme liječenja asciminibom te još najmanje 3 dana nakon završetka liječenja.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni asciminiba u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti asciminib tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Bolesnicu je potrebno upoznati s mogućim rizikom za fetus ako se asciminib uzima tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni dok uzima asciminib.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se asciminib/metaboliti u majčino mlijeko. Nema podataka o učincima asciminiba na dojeno novorođenče/dojenče ili na laktaciju. Zbog mogućnosti ozbiljnih nuspojava u dojenog novorođenčeta/dojenčeta, dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja te još najmanje 3 dana nakon završetka liječenja asciminibom.

Plodnost

Nema podataka o učinku asciminiba na plodnost u ljudi. U ispitivanjima plodnosti u štakora, asciminib nije utjecao na reproduktivnu funkciju u mužjaka i ženki štakora. Međutim, uočeni su štetni učinci na pokretljivost i broj spermija u štakora pri dozama od 200 mg/kg/dan (vidjeti dio 5.3). Značaj za ljude je nepoznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Asciminib ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, preporučuje se da se bolesnici s omaglicom, umorom ili drugim nuspojavama (vidjeti dio 4.8) koje mogu utjecati na sposobnost sigurnog upravljanja vozilima ili rada sa strojevima prestanu s tim aktivnostima sve dok traju nuspojave.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja (incidencija ≥ 20 %) u bolesnika koji su primali asciminib bile su mišićno-koštana bol (37,1 %), infekcije gornjih dišnih puteva (28,1 %), trombocitopenija (27,5 %), umor (27,2 %), glavobolja (24,2 %), artralgijska (21,6 %), povišene razine enzima gušterače (21,3 %), bol u abdomenu (21,3 %), proljev (20,5 %) i mučnina (20,2 %).

Najčešće nuspojave ≥ 3 . stupnja (incidencija ≥ 5 %) u bolesnika koji su primali asciminib bile su trombocitopenija (18,5 %), neutropenija (15,7 %), povišene razine enzima gušterače (12,4 %), hipertenzija (8,7 %) i anemija (5,3 %).

Ozbiljne nuspojave javile su se u 12,4 % bolesnika koji su primali asciminib. Najčešće ozbiljne nuspojave (incidencija ≥ 1 %) bile su pleuralni izljev (2,5 %), infekcije donjih dišnih puteva (2,2 %), trombocitopenija (1,7 %), pireksija (1,4 %), pankreatitis (1,1 %), nekardijalna bol u prsištu (1,1 %) i povraćanje (1,1 %).

Tablični popis nuspojava

Ukupni sigurnosni profil asciminiba procijenjen je u 356 bolesnika s Ph+ KML-om u kroničnoj (KF) i ubrzanoj (UF) fazi u pivotalnom ispitivanju faze III pod nazivom A2301 (ASCEMBL) i ispitivanju faze I pod nazivom X2101. U ispitivanju ASCEMBL bolesnici su primali asciminib kao monoterapiju u dozi od 40 mg dvaput na dan. U ispitivanju X2101 bolesnici su primali asciminib kao monoterapiju u dozama u rasponu od 10 do 200 mg dvaput na dan te 80 do 200 mg jedanput na dan. U objedinjenom skupu podataka, medijan trajanja izloženosti asciminibu bio je 116 tjedana (raspon: 0,1 do 342 tjedna).

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja (Tablica 2) navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svake klasifikacije organskog sustava, nuspojave su poredane po učestalosti, pri čemu su najučestalije nuspojave navedene prve. Unutar svake skupine po učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Uz to, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu određena je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 2 Nuspojave opažene uz asciminib u kliničkim ispitivanjima

Klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Vrlo često	Infekcija gornjih dišnih puteva ¹
	Često	Infekcija donjih dišnih puteva ² , gripa
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Trombocitopenija ³ , neutropenija ⁴ , anemija ⁵
	Manje često	Febrilna neutropenija
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Dislipidemija ⁶
	Često	Smanjeni apetit, hiperglikemija
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Glavobolja, omaglica
Poremećaji oka	Često	Suhoća oka, zamagljeni vid
Srčani poremećaji	Često	Palpitacije
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	Hipertenzija ⁷
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Vrlo često	Kašalj
	Često	Pleuralni izljev, dispneja, nekardijalna bol u prsištu
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Povišene razine enzima gušterače ⁸ , povraćanje, proljev, mučnina, bol u abdomenu ⁹
	Često	Pankreatitis ¹⁰
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo često	Povišene razine jetrenih enzima ¹¹
	Često	Povišene razine bilirubina u krvi ¹²
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Osip ¹³
	Često	Urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	Mišićno-koštana bol ¹⁴ , artralgijska
Opći poremećaju i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Umor ¹⁵ , pruritus
	Često	Pireksija ¹⁶ , edem ¹⁷
Pretrage	Često	Povišene razine kreatin fosfokinaze u krvi
	Manje često	Produljeni QT interval na elektrokardiogramu

¹ Infekcija gornjih dišnih puteva uključuje: infekciju gornjih dišnih puteva, nazofaringitis, faringitis i rinitis.
² Infekcija donjih dišnih puteva uključuje: pneumoniju, bronhitis i traheobronhitis.
³ Trombocitopenija uključuje: trombocitopeniju i smanjeni broj trombocita.
⁴ Neutropenija uključuje: neutropeniju i smanjeni broj neutrofila.
⁵ Anemija uključuje: anemiju, snižene razine hemoglobina i normocitnu anemiju.
⁶ Dislipidemija uključuje: hipertrigliceridemiju, povišene razine kolesterola u krvi, hiperkolesterolemiju, povišene razine triglicerida u krvi, hiperlipidemiju i dislipidemiju.
⁷ Hipertenzija uključuje: hipertenziju i povišeni krvni tlak.
⁸ Povišene razine enzima gušterače uključuju: povišene razine lipaze, povišene razine amilaze i hiperlipazemiju.
⁹ Bol u abdomenu uključuje: bol u abdomenu i bol u gornjem dijelu abdomena.
¹⁰ Pankreatitis uključuje: pankreatitis i akutni pankreatitis.
¹¹ Povišene razine jetrenih enzima uključuju: povišene razine alanin aminotransferaze, povišene razine aspartat aminotransferaze, povišene razine gama-glutamilttransferaze i povišene razine transaminaza.
¹² Povišene razine bilirubina u krvi uključuju: povišene razine bilirubina u krvi, povišene razine konjugiranog bilirubina i hiperbilirubinemiju.
¹³ Osip uključuje: osip i makulopapularni osip.
¹⁴ Mišićno-koštana bol uključuje: bol u ekstremitetima, bol u leđima, mialgiju, bol u kostima, mišićno-koštano bol, bol u vratu, bol u mišićima i kostima prsišta i nelagodu u mišićno-koštanom sustavu.
¹⁵ Umor uključuje: umor i asteniju.
¹⁶ Pireksija uključuje: pireksiju i povišenu tjelesnu temperaturu.
¹⁷ Edem uključuje: edem i periferni edem.

Opis odabranih nuspojava

Mijelosupresija

Trombocitopenija se javila u 27,5 % bolesnika koji su primali asciminib, pri čemu su nuspojave 3. i 4. stupnja zabilježene u 6,7 %, odnosno 11,8 % bolesnika. Među bolesnicima s trombocitopenijom ≥ 3 . stupnja, medijan vremena do prve pojave nuspojava bio je 6 tjedana (raspon: 0,14 do 64 tjedna), uz medijan trajanja bilo koje nuspojave koja se javila od 1,71 tjedna (95 % CI, raspon: 1,43 do 2 tjedna). 2 % bolesnika koji su primali asciminib trajno je prekinulo liječenje zbog trombocitopenije, dok je liječenje asciminibom privremeno prekinuto u 12,6 % bolesnika zbog nuspojave.

Neutropenija se javila u 19,4 % bolesnika koji su primali asciminib, pri čemu su nuspojave 3. i 4. stupnja zabilježene u 7,3 %, odnosno 8,4 % bolesnika. Među bolesnicima s neutropenijom ≥ 3 . stupnja, medijan vremena do prve pojave nuspojave bio je 6 tjedana (raspon: 0,14 do 180 tjedana), uz medijan trajanja bilo koje nuspojave koja se javila od 1,79 tjedana (95 % CI, raspon: 1,29 do 2 tjedna). Zbog neutropenije je 1,1 % bolesnika koji su primali asciminib trajno prekinulo liječenje, dok je liječenje asciminibom privremeno prekinuto u 9,6 % bolesnika zbog nuspojave.

Anemija se javila u 12,9 % bolesnika koji su primali asciminib, pri čemu su se nuspojave 3. stupnja javile u 5,3 % bolesnika. Među bolesnicima s anemijom ≥ 3 . stupnja, medijan vremena do prve pojave nuspojave bio je 30 tjedana (raspon: 0,4 do 207 tjedana), uz medijan trajanja bilo koje nuspojave koja se javila od 0,9 tjedana (95 % CI, raspon: 0,43 do 2,14 tjedana). Liječenje asciminibom privremeno je prekinuto u 0,6 % bolesnika zbog nuspojave.

Toksičnost za gušteraču

Pankreatitis se javio u 2,5 % bolesnika koji su primali asciminib, pri čemu su se nuspojave 3. stupnja javile u 1,1 % bolesnika. Sve su se te nuspojave javile u ispitivanju faze I (X2101). 0,6 % bolesnika koji su primali asciminib trajno je prekinulo liječenje zbog pankreatitisa, dok je liječenje asciminibom privremeno prekinuto u 1,1 % bolesnika zbog nuspojave. Asimptomatska povišenja vrijednosti lipaze i amilaze u serumu javila su se u 21,3 % bolesnika koji su primali asciminib, pri čemu su se nuspojave 3. i 4. stupnja javile u 10,1 %, odnosno 2,2 % bolesnika. Od bolesnika s povišenom razinom enzima gušterače, liječenje asciminibom trajno je prekinuto u 2,2 % bolesnika zbog nuspojave.

Produljenje QT intervala

Produljenje QT intervala na elektrokardiogramu javilo se u 0,8 % bolesnika koji su primali asciminib. U kliničkom ispitivanju ASCSEMBL, jedan je bolesnik imao produljeni QTcF veći od 500 milisekundi (ms) zajedno s produženjem QTcF-a za više od 60 ms u odnosu na početnu vrijednost, a jedan je bolesnik imao produljeni QTcF s produženjem za više od 60 ms QTcF u odnosu na početnu vrijednost.

Hipertenzija

Hipertenzija se javila u 18,5 % bolesnika koji su primali asciminib, pri čemu su nuspojave 3. i 4. stupnja prijavljene u 8,4 %, odnosno 0,3 % bolesnika. Među bolesnicima s hipertenzijom ≥ 3 . stupnja, medijan vremena do prve pojave nuspojave bio je 14 tjedana (raspon: 0,1 do 156 tjedana). Liječenje asciminibom privremeno je prekinuto u 0,8 % bolesnika zbog nuspojave.

Odstupanja u rezultatima laboratorijskih pretraga

Smanjenje razina fosfata javilo se kao odstupanje u rezultatu laboratorijskih pretraga u 17,9 % (svi stupnjevi) i 6,4 % (3./4. stupanj) od 156 bolesnika koji su primali asciminib u dozi od 40 mg dvaput na dan.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U kliničkim se ispitivanjima asciminib primjenjivao u dozama do 280 mg dvaput na dan bez dokaza povećane toksičnosti.

U slučajevima sumnje na predoziranje potrebno je započeti opće potporne mjere i simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori protein-kinaza, ATK oznaka: L01EA06

Mehanizam djelovanja

Asciminib je snažan inhibitor ABL/BCR::ABL1 tirozin kinaze. Asciminib inhibira aktivnost kinaze ABL1 fuzijskog proteina BCR::ABL1 ciljajući miristoilni džep ABL-a.

Farmakodinamički učinci

In vitro, asciminib inhibira aktivnost ABL1 tirozin kinaze pri srednjim vrijednostima IC_{50} ispod 3 nanomola/l. U stanicama raka dobivenim od bolesnika, asciminib specifično inhibira proliferaciju stanica koje nose BCR::ABL1 s vrijednostima IC_{50} između 1 i 25 nanomola/l. U stanicama koje su biotehnoški obrađene da izražavaju ili divlji tip ili T315I mutirani oblik BCR::ABL1, asciminib inhibira rast stanica uz srednje vrijednosti IC_{50} od $0,61 \pm 0,21$, odnosno $7,64 \pm 3,22$ nanomola/l.

U mišjim ksenograft modelima KML-a, asciminib je ovisno o dozi inhibirao rast tumora koji su nosili ili divlji tip ili T315I mutirani oblik BCR::ABL1, a regresija tumora opažena je pri dozama iznad 7,5 mg/kg, odnosno 30 mg/kg dvaput na dan.

Elektrofiziologija srca

Liječenje asciminibom povezano je s produljenjem QT intervala povezanim s izloženošću lijeku.

Korelacija između koncentracije asciminiba i procijenjene srednje vrijednosti promjene u odnosu na početnu vrijednost za QT interval s Fridericijinom korekcijom ($\Delta QTcF$) bila je ocijenjena u 239 bolesnika s Ph+ KML-om ili Ph+ akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL) koji su primali asciminib u dozama koje su se kretale u rasponu od 10 do 280 mg dvaput na dan te 80 do 200 mg jedanput na dan. Procijenjena srednja vrijednost $\Delta QTcF$ bila je 3,35 ms (gornja granica 90 % CI: 4,43 ms) za dozu asciminiba 40 mg dvaput na dan. Vidjeti dio 4.4.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ph+ KML-KF

Klinička djelotvornost i sigurnost asciminiba u liječenju bolesnika s mijeloičnom leukemijom s pozitivnim Philadelphia kromosomom u kroničnoj fazi (Ph+ KML-KF) s neuspjelim liječenjem ili intolerancijom na dva ili više inhibitora tirozin kinaze bile su ocijenjene u multicentričnom, randomiziranom, aktivno kontroliranom i otvorenom ispitivanju faze III pod nazivom ASCEMBL. Rezistencija na posljednji TKI bila je definirana kao bilo što od sljedećeg: neuspjeh postizanja bilo hematološkog ili citogenetskog odgovora nakon 3 mjeseca; BCR::ABL1 (po međunarodnoj ljestvici; engl. *International Scale, IS*) > 10 % 6 mjeseci nakon početka terapije ili kasnije; > 65 % Ph+ metafaza 6 mjeseci nakon početka terapije ili > 35 % 12 mjeseci nakon početka terapije ili kasnije; gubitak potpunog hematološkog odgovora (engl. *complete haematological response, CHR*), djelomičnog citogenetskog odgovora (engl. *partial cytogenetic response, PCyR*), potpunog citogenetskog odgovora (engl. *complete cytogenetic response, CCyR*) ili velikog molekularnog odgovora (engl. *major molecular response, MMR*) u bilo kojem trenutku; nove mutacije u BCR::ABL1 koje bi potencijalno mogle uzrokovati rezistenciju na ispitivani lijek ili klonalnu evoluciju u Ph+ metafazama u bilo kojem trenutku. Intolerancija na posljednji TKI bila je definirana kao nehematološke toksičnosti koje ne odgovaraju na optimalno zbrinjavanje, ili kao hematološke toksičnosti koje se ponovno javljaju nakon smanjenja doze na najnižu preporučenu dozu.

U ovom je ispitivanju ukupno 233 bolesnika bilo randomizirano u omjeru 2:1 i stratificirano prema statusu velikog citogenetskog odgovora (engl. *major cytogenetic response, MCyR*) na početku za primanje ili asciminiba 40 mg dvaput na dan (N=157) ili bosutiniba 500 mg jedanput na dan (N=76). Bolesnici s poznatom prisutnošću mutacija T315I i/ili V299L u bilo kojem trenutku prije ulaska u ispitivanje nisu bili uključeni u ASCEMBL. Bolesnici su nastavili liječenje dok nije došlo do neprihvatljive toksičnosti ili neuspjeha liječenja.

Bolesnike koji su imali Ph+ KML-KF činilo je 51,5 % žena i 48,5 % muškaraca, s medijanom dobi od 52 godine (raspon: 19 do 83 godine). Od 233 bolesnika, 18,9 % imalo je 65 ili više godina, dok je 2,6 % imalo 75 ili više godina. Bolesnici su bili bijelci (74,7 %), Azijati (14,2 %) i crnci (4,3 %). Od 233 bolesnika, 80,7 %, odnosno 18 % imalo je funkcionalno stanje 0, odnosno 1 prema Istočnoj kooperativnoj onkološkoj skupini (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*). Bolesnika koji su prethodno primili 2, 3, 4, 5 ili više prethodnih linija TKI-jeva bilo je, redom, 48,1 %, 31,3 %, 14,6 % i 6 %.

Medijan trajanja randomiziranog liječenja bio je 103 tjedna (raspon: 0,1 do 201 tjedan) za bolesnike koji su primali asciminib i 31 tjedan (raspon: 1 do 188 tjedana) za bolesnike koji su primali bosutinib.

Rezultati

Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je stopa MMR-a nakon 24 tjedna, a ključna sekundarna mjera ishoda bila je stopa MMR-a nakon 96 tjedana. MMR je definiran kao BCR::ABL1 IS omjer $\leq 0,1$ %. Druge sekundarne mjere ishoda bile su stope CCyR-a nakon 24 i 96 tjedana, definirane kao nepostojanje Philadelphia pozitivnih metafaza u koštanoj srži uz pregledanih najmanje 20 metafaza.

Glavni ishodi djelotvornosti iz ispitivanja ASCEMBL sažeti su u Tablici 3.

Tablica 3 Rezultati djelotvornosti u bolesnika liječenih s dva ili više inhibitora tirozin kinaze (ASCEMBL)

	Asciminib 40 mg dvaput na dan	Bosutinib 500 mg jedanput na dan	Razlika (95 % CI)¹	p-vrijednost
	N=157	N=76		
Stopa MMR-a, % (95 % CI) nakon 24 tjedna	25,48 (18,87; 33,04)	13,16 (6,49; 22,87)	12,24 (2,19; 22,30)	0,029 ²
Stopa MMR-a, % (95 % CI) nakon 96 tjedana	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		
Stopa CCyR-a, % (95 % CI) nakon 24 tjedna	40,78 (31,20; 50,90)	24,19 (14,22; 36,74)	17,30 (3,62; 30,99)	Nije formalno ispitivano
Stopa CCyR-a, % (95 % CI) nakon 96 tjedana	39,81 (30,29; 49,92)	16,13 (8,02; 27,67)	28,37 (10,3; 37,43)	Nije formalno ispitivano

¹ Nakon prilagodbe za početni status velikog citogenetskog odgovora
² Cochran-Mantel-Haenszelov dvostrani test stratificiran prema početnom statusu velikog citogenetskog odgovora
³ Analiza CCyR-a temeljena na bolesnicima koji nisu bili u CCyR-u na početku

Jedino su primarna i ključna sekundarna mjera ishoda formalno ispitivane za statističku značajnost prema protokolu.

U ispitivanju ASCEMBL, 12,7 % bolesnika liječenih asciminibom i 13,2 % bolesnika koji su primali bosutinib imalo je jednu ili više mutacija u BCR::ABL1 detektiranih na početku. Kod bolesnika koji su primali asciminib, MMR nakon 24 tjedna bio je opažen u 35,3 % bolesnika s bilo kojom mutacijom u BCR::ABL1, odnosno 24,8 % bolesnika bez ikakve mutacije u BCR::ABL1 na početku. Kod bolesnika koji su primali bosutinib, MMR nakon 24 tjedna bio je opažen u 25 % bolesnika s bilo kojom mutacijom, odnosno 11,1 % bolesnika bez ikakve mutacije na početku. Stopa MMR-a nakon 24 tjedna u bolesnika u kojih je randomizirano liječenje predstavljalo treću, četvrtu, ili petu ili daljnju liniju TKI-ja bila je, redom, 29,3 %, 25 % i 16,1 % u bolesnika liječenih asciminibom te 20 %, 13,8 % i 0 % u bolesnika koji su primali bosutinib.

Udio bolesnika koji su primali asciminib i održali MMR najmanje 72 tjedna, prema Kaplan-Meierovoj procjeni bio je 96,7 % (95 % CI: 87,4; 99,2).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Scemblix u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u KML-u (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Asciminib se brzo apsorbira, pri čemu se medijan najviše razine u plazmi (T_{max}) postiže 2 do 3 sata nakon peroralne primjene, neovisno o dozi. Geometrijska srednja vrijednost (geoCV %) C_{max} i AUC_{tau} u stanju dinamičke ravnoteže je 793 ng/ml (49 %), odnosno 5262 ng*h/ml (48 %) nakon primjene asciminiba u dozi od 40 mg dvaput na dan. PBPK modeli predviđaju da je apsorpcija asciminiba otprilike 100 %, dok je bioraspoloživost otprilike 73 %.

Bioraspoloživost asciminiba može se smanjiti istodobnom primjenom peroralnih lijekova koji sadrže hidroksipropil- β -ciklodekstrin kao pomoćnu tvar. Istodobna primjena više doza oralne otopine itrakonazola koja sadrži hidroksipropil- β -ciklodekstrin od ukupno 8 g po dozi kod doze asciminiba od 40 mg smanjila je vrijednost AUC_{inf} asciminiba za 40,2 % u zdravih ispitanika.

Učinak hrane

Konзумiranje hrane smanjuje bioraspoloživost asciminiba, pri čemu obrok s visokim udjelom masti ima veći utjecaj na farmakokinetiku asciminiba od nemasnog obroka. AUC asciminiba se smanjuje za 62,3 % uz obrok s visokim udjelom masti te za 30 % uz nemasni obrok u usporedbi sa stanjem natašte (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Prividni volumen distribucije asciminiba u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 111 litara na temelju analize populacijske farmakokinetike. Asciminib se uglavnom distribuira u plazmu, uz srednju vrijednost omjera koncentracije lijeka u krvi prema plazmi od 0,58, neovisno o dozi na temelju *in vitro* podataka. Asciminib se 97,3 % veže za proteine ljudske plazme, neovisno o dozi.

Biotransformacija

Asciminib se prvenstveno metabolizira putem oksidacije posredovane enzimom CYP3A4, te putem glukuronidacije posredovane enzimima UGT2B7 i UGT2B17. Asciminib je glavna cirkulirajuća komponenta u plazmi (92,7 % primijenjene doze).

Eliminacija

Asciminib se uglavnom eliminira putem fecesa, uz manji doprinos eliminacije putem bubrega. Osamdeset, odnosno 11 % doze asciminiba pronađeno je u fecesu, odnosno urinu zdravih ispitanika nakon peroralne primjene jednokratne doze od 80 mg [^{14}C]-označenog asciminiba. Eliminacija nepromijenjenog asciminiba putem fecesa predstavlja 56,7 % primijenjene doze.

Asciminib se eliminira izlučivanjem žuči putem proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer-resistance protein*, BCRP).

Ukupni klirens nakon peroralne primjene (CL/F) asciminiba je 6,31 l/sat, na temelju analize populacijske farmakokinetike. Poluvijek eliminacije asciminiba je 5,2 sata pri dozi od 40 mg dvaput na dan.

Linearnost/nelinearnost

Asciminib u stanju dinamičke ravnoteže pokazuje blago više povećanje izloženosti (AUC and C_{max}) od povećanja proporcionalnog povećanju doze, za cijeli raspon doza od 10 do 200 mg primijenjenih jedanput ili dvaput na dan.

Geometrijska srednja vrijednost omjera akumulacije je otprilike dvostruka. Uvjeti dinamičke ravnoteže postižu se u roku od 3 dana pri dozi od 40 mg dvaput na dan.

In vitro evaluacija potencijala za interakcije s lijekovima

CYP450 i UGT enzimi

In vitro, asciminib reverzibilno inhibira CYP3A4/5, CYP2C9 i UGT1A1 pri koncentracijama u plazmi koje se postižu dozom od 40 mg dvaput na dan.

Transporteri

Asciminib je supstrat BCRP-a i P-glikoproteina.

Asciminib inhibira BCRP i P-glikoprotein s K_i vrijednostima od 24,3, odnosno 21,7 mikromola/l.

Višestruki putevi

Postoji nekoliko puteva za metabolizam asciminiba, uključujući enzime CYP3A4, UGT2B7 i UGT2B17, a izlučivanje u žuči je putem transportera BCRP-a. Lijekovi koji inhibiraju ili induciraju CYP3A4, UGT i BCRP puteve mogli bi promijeniti izloženost asciminibu.

Posebne populacije

Spol, rasa, tjelesna težina

Na sistemsku izloženost asciminibu ne utječu spol, rasa ili tjelesna težina u bilo kojoj klinički značajnoj mjeri.

Oštećenje funkcije bubrega

Provedeno je posebno ispitivanje kod oštećenja funkcije bubrega u koje je bilo uključeno 6 ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom (apsolutna brzina glomerularne filtracije [aGFR] ≥ 90 ml/min) te 8 ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega kojima nije bila potrebna dijaliza (aGFR 15 to < 30 ml/min). Vrijednosti AUC_{inf} i C_{max} asciminiba su povećane za 56 %, odnosno 8 % u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom, nakon peroralne primjene jednokratne doze od 40 mg asciminiba (vidjeti dio 4.2). Modeli populacijske farmakokinetike ukazuju na povećanje medijana vrijednosti AUC_{0-24h} asciminiba u stanju dinamičke ravnoteže za 11,5 % u ispitanika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, u usporedbi s ispitanicima s normalnom bubrežnom funkcijom.

Oštećenje funkcije jetre

Provedeno je posebno ispitivanje kod oštećenja funkcije jetre u koje je bilo uključeno 8 ispitanika s normalnom jetrenom funkcijom, blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A vrijednost 5-6), umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh B vrijednost 7-9) ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C vrijednost 10-15). Vrijednost AUC_{inf} asciminiba povećana je za 22 %, 3 %, odnosno 66 % u ispitanika s blagim, umjerenim, odnosno teškim oštećenjem funkcije jetre, u usporedbi s ispitanicima s normalnom jetrenom funkcijom, nakon peroralne primjene jednokratne doze od 40 mg asciminiba (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sigurnosna farmakologija

Umjereni kardiovaskularni učinci (povećana srčana frekvencija, sniženi sistolički tlak, sniženi srednji arterijski tlak i sniženi arterijski tlak pulsa) opaženi su u *in vivo* ispitivanjima sigurnosti primjene s obzirom na srčane parametre u pasa, vjerojatno pri izloženostima prema AUC-u koje su 12 puta veće od onih postignutih pri preporučenoj dozi (engl. *recommended dose*, RD) od 40 mg dvaput na dan.

Toksičnost ponovljenih doza

Učinci na gušteraču (povišenja vrijednosti serumske amilaze i lipaze, lezije acinarnih stanica) pojavili su se u pasa pri izloženostima prema AUC-u koje su ispod onih postignutih u bolesnika pri RD-u od 40 mg dvaput na dan. Uočen je trend oporavka.

Povišene razine jetrenih enzima i/ili bilirubina uočene su u štakora, pasa i majmuna. Histopatološke promjene jetre (centrilobularna hepatocitna hipertrofija, blaga hiperplazija žučnih vodova, povećana nekroza individualnih hepatocita i difuzna hepatocelularna hipertrofija) opažene su u štakora i majmuna. Te su se promjene javile pri izloženostima prema AUC-u koje su ili bile ekvivalentne (štakori) ili 12 do 18 puta (psi, odnosno majmuni) više od onih postignutih u bolesnika koji primaju RD od 40 mg dvaput na dan. Te su promjene u potpunosti bile reverzibilne.

Učinci na hematopoetski sustav (smanjenje mase crvenih krvnih stanica, povišene razine pigmenta slezene ili koštane srži i povišene razine retikulocita) bili su u skladu s blagom i regenerativnom, ekstravaskularnom hemolitičkom anemijom u svih vrsta. Ove promjene su se javile pri izloženostima prema AUC-u ili ekvivalentim (štakori) ili 12 do 14 puta (psi, odnosno majmuni) višim od onih postignutih u bolesnika pri RD-u od 40 mg dvaput na dan. Te su promjene bile u potpunosti reverzibilne.

Minimalna hipertrofija/hiperplazija sluznice (povećanje debljine sluznice s učestalim produljenjem resica) bila je prisutna u duodenumu štakora pri izloženostima prema AUC-u koje su bile 30 puta više od onih koje se postižu u bolesnika koji primaju preporučenu dozu od 40 mg dvaput na dan. Ta je promjena bila u potpunosti reverzibilna.

Minimalna ili blaga hipertrofija nadbubrežne žlijezde i blaga do umjerena smanjena vakuolacija u fascikulatnoj zoni javile su se pri izloženostima prema AUC-u koje su bile ili ekvivalentne (u majmuna) ili 19 puta više (u štakora) od onih postignutih u bolesnika koji primaju RD od 40 mg dvaput na dan. Te su promjene bile u potpunosti reverzibilne.

Karcinogenost i mutagenost

Asciminib nije imao mutageni, klastogeni ili aneugeni potencijal *in vitro* niti *in vivo*. Ispitivanja karcinogenosti nisu provedena s asciminibom.

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja reprodukcije u životinja na skotnim štakorima i kunićima pokazala su da je peroralna primjena asciminiba tijekom organogeneze inducirala embriotoksičnost, fetotoksičnost i teratogenost.

U ispitivanjima embriofetalnog razvoja opaženo je blago povećanje malformacija fetusa (anasarka i srčane malformacije) te povećane visceralne i skeletne varijante u štakora. Povećana incidencija resorpcija koje ukazuju na embriofetalni mortalitet i niska incidencija srčanih malformacija koje ukazuju na teratogenost opažene su u kunića. U štakora, pri fetalnim razinama doze koja nema vidljivih štetnih učinaka (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) od 25 mg/kg/dan, izloženosti prema AUC-u bile su ekvivalentne onima postignutim u bolesnika pri RD-u od 40 mg dvaput na dan. U kunića, uz fetalni NOAEL od 15 mg/kg/dan, izloženosti prema AUC-u bile su ekvivalentne onima postignutim u bolesnika pri RD-u od 40 mg dvaput na dan.

U ispitivanju plodnosti u štakora, asciminib nije utjecao na reproduktivnu funkciju u mužjaka i ženki štakora. Blagi učinak na motilitet sperme i broj spermija mužjaka bio je opažen pri dozama od 200 mg/kg/dan, vjerojatno pri izloženostima prema AUC-u koje su 19 puta više od onih postignutih u bolesnika pri RD-u od 40 mg dvaput na dan.

Nije provedeno ispitivanje prenatalne i postnatalne razvojne toksičnosti.

Fototoksičnost

U miševa je asciminib pokazao fototoksične učinke ovisne o dozi počevši od 200 mg/kg/dan. Pri NOAEL-u od 60 mg/kg/dan, izloženost na temelju vrijednosti C_{max} u plazmi bila je 15 puta viša od izloženosti u bolesnika koji su primali RD od 40 mg dvaput na dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Scemblix 20 mg and 40 mg filmom obložene tablete

Laktoza hidrat
Celuloza, mikrokristalična (E460i)
Hidroksipropilceluloza (E463)
Karmelozanatrij, umrežena (E468)
Poli(vinilni alkohol) (E1203)
Titanijev dioksid (E171)
Magnezijev stearat
Talk (E553b)
Silicijev dioksid, koloidni
Lecitin (E322)
Ksantanska guma (E415)
Željezov oksid, crveni (E172)

Samo Scemblix 20 mg filmom obložene tablete

Željezov oksid, žuti (E172)

Samo Scemblix 40 mg filmom obložene tablete

Željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Scemblix se isporučuje u PCTFE/PVC/Alu blisterima koji sadrže 10 filmom obloženih tableta.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja:
Pakiranja koja sadrže 20 ili 60 filmom obloženih tableta.

Scemblix 40 mg filmom obložene tablete su također dostupne u višestrukim pakiranjima koja sadrže 180 (3 pakiranja od 60) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere opreza za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1670/001-005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

25. kolovoza 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Scemblix 20 mg filmom obložene tablete
asciminib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži asciminibklorid, što odgovara 20 mg asciminiba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

20 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE OPREZA ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1670/001	20 filmom obloženih tableta od 20 mg
EU/1/22/1670/002	60 filmom obloženih tableta od 20 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Scemblix 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Scemblix 20 mg tablete
asciminib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Scemblix 40 mg filmom obložene tablete
asciminib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži asciminibklorid, što odgovara 40 mg asciminiba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

20 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A) AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1670/003	20 filmom obloženih tableta od 40 mg
EU/1/22/1670/004	60 filmom obloženih tableta od 40 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Scemblix 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Scemblix 40 mg filmom obložene tablete
asciminib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži asciminibklorid, što odgovara 40 mg asciminiba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje: 180 (3 x 60) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A) AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1670/005

180 (3 x 60) filmom obloženih tableta od 40 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Scemblix 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Scemblix 40 mg filmom obložene tablete
asciminib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži asciminibklorid, što odgovara 40 mg asciminiba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

60 filmom obloženih tableta
Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za zasebnu prodaju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A) AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1670/005

180 (3 x 60) filmom obloženih tableta od 40 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Scemblix 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Scemblix 40 mg tablete
asciminib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Scemblix 20 mg filmom obložene tablete Scemblix 40 mg filmom obložene tablete asciminib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Scemblix i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Scemblix
3. Kako uzimati Scemblix
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Scemblix
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Scemblix i za što se koristi

Što je Scemblix

Scemblix sadrži djelatnu tvar asciminib koja pripada skupini lijekova koji se nazivaju inhibitori protein-kinaze.

Za što se Scemblix koristi

Scemblix je lijek za liječenje raka koji se koristi za liječenje odraslih osoba s vrstom raka krvi (leukemije) koji se naziva kronična mijeloična leukemija s pozitivnim Philadelphia kromosomom u kroničnoj fazi (Ph+ KML-KF). Daje se bolesnicima koji su prethodno liječeni s dva ili više lijekova za liječenje raka koji se nazivaju inhibitori tirozin kinaze.

Kako Scemblix djeluje

U Ph+ KML-u, tijelo proizvodi veliki broj abnormalnih bijelih krvnih stanica. Scemblix blokira djelovanje proteina (BCR::ABL1) koji proizvode te abnormalne bijele krvne stanice i zaustavlja njihovu diobu i rast.

Ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako ovaj lijek djeluje ili zašto Vam je propisan ovaj lijek, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Scemblix

Nemojte uzimati Scemblix

- ako ste alergični na asciminib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Scemblix ako se bilo što od sljedećeg odnosi na Vas:

- ako imate ili ste ikada imali jaku bol u gornjem dijelu trbuha koja bi mogla biti uzrokovana tegobama s Vašom gušteračom (upaljena gušterača, pankreatitis).
- ako ste ikada imali ili možda sada imate infekciju hepatitisom B. To je zato što Scemblix može uzrokovati ponovnu aktivaciju hepatitisa B. Liječnik će Vas pažljivo pregledati radi uočavanja znakova ove infekcije prije početka liječenja.

Odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku ako primijetite bilo što od sljedećeg tijekom liječenja lijekom Scemblix:

- ako osjetite slabost, primijetite spontano krvarenje ili stvaranje modrica i česte infekcije sa znakovima poput vrućice, zimice, grlobolje ili ranica (ulceracije) u ustima. To mogu biti znakovi smanjene aktivnosti koštane srži, koja dovodi do mijelosupresije (sniženja u broju bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica i trombocita).
- ako krvne pretrage pokažu da imate visoke razine enzima koji se nazivaju lipaza i amilaza (znakovi oštećenja funkcije gušterače, što se naziva i toksičnost za gušteraču).
- ako imate srčani poremećaj ili poremećaj srčanog ritma, kao što su nepravilni otkucaji srca ili poremećena električna aktivnost srca koja se naziva produljenje QT intervala te se može vidjeti na elektrokardiogramu (EKG).
- ako krvne pretrage pokažu da imate nisku razinu kalija ili magnezija (hipokalijemija ili hipomagnezijemija).
- ako se liječite lijekovima koji bi mogli imati neželjeni učinak na funkciju srca (*torsades de pointes*) (pogledajte „Drugi lijekovi i Scemblix“).
- ako osjetite glavobolju, omaglicu, bol u prsnom košu ili nedostatak zraka (mogući znakovi visokog krvnog tlaka, što se naziva i hipertenzija).

Praćenje tijekom liječenja lijekom Scemblix

Liječnik će redovito pratiti Vaše stanje kako bi provjerio ima li liječenje željeni učinak. Obavljat ćete redovite pretrage uključujući i krvne pretrage tijekom liječenja. Tim će se pretragama pratiti:

- količina krvnih stanica (bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica i trombocita).
- razine enzima gušterače (amilaze i lipaze).
- razine elektrolita (kalija, magnezija).
- Vaš puls i krvni tlak.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci ili adolescentima mlađima od 18 godina.

Drugi lijekovi i Scemblix

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Osobito obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako koristite:

- lijekove koji se obično koriste za liječenje napadaja, kao što su karbamazepin, fenobarbital ili fenitoin.
- lijekove koji se koriste za liječenje boli i/ili kao sedativi prije ili tijekom medicinskih ili kirurških postupaka, kao što su alfentanil ili fentanil.
- lijekove koji se koriste za liječenje migrene ili demencije, kao što su dihidroergotamin ili ergotamin.
- lijekove koji bi mogli imati neželjeni učinak na električnu aktivnost srca (*torsades de pointes*), kao što su bepridil, klorokin, klaritromicin, halofantrin, haloperidol, metadon, moksifloksacin ili pimozid.
- lijekove koji se koriste za smanjivanje sposobnosti zgrušavanja krvi, kao što je varfarin.
- Gospina trava (poznata i kao *Hypericum perforatum*), biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije.

Ako već uzimate Scemblix, obavijestite svog liječnika u slučaju da Vam se propiše bilo koji novi lijek.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako niste sigurni je li Vaš lijek neki od prethodno navedenih lijekova.

Scemblix s hranom i pićem

Ne uzimajte ovaj lijek s hranom. Uzmite ga najmanje 2 sata nakon i 1 sat prije bilo koje hrane. Za više informacija, pogledajte „Kada uzimati Scemblix“ u dijelu 3.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Scemblix može naškoditi Vašem nerođenom djetetu. Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjati, liječnik će razgovarati s Vama o mogućim rizicima uzimanja lijeka tijekom trudnoće ili dojenja.

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjati, liječnik Vam može obaviti test na trudnoću prije početka liječenja lijekom Scemblix.

Ako zatrudnite ili mislite da biste mogli biti trudni nakon početka liječenja lijekom Scemblix, odmah obavijestite svog liječnika.

Savjeti o kontracepciji za žene

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjati, morate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije za vrijeme liječenja lijekom Scemblix i još najmanje 3 dana nakon što ga prestanete uzimati, kako biste izbjegli trudnoću. Obratite se svom liječniku za savjet o učinkovitim metodama kontracepcije.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Scemblix u majčino mlijeko. Stoga, potrebno je prekinuti dojenje dok ga uzimate i još najmanje 3 dana nakon što ga prestanete uzimati.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. U slučaju da ste nakon uzimanja ovog lijeka imali nuspojave (kao što su omaglica ili poremećaj vida) koje mogu utjecati na sposobnost sigurnog upravljanja vozilima ili strojevima ili korištenja nekog alata, trebate se suzdržati od tih aktivnosti dok taj učinak ne nestane.

Scemblix sadrži laktozu i natrij

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Scemblix

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka Scemblix uzimati

Liječnik će Vam reći koliko točno tableta na dan trebate uzimati i kako ih uzimati.

Preporučena doza je 1 tableta lijeka Scemblix od 40 mg dvaput na dan. Uzmite 1 tabletu, a zatim uzmite drugu otprilike 12 sati kasnije.

Ovisno o tome kako reagirate na liječenje i o mogućim nuspojavama, liječnik Vam može reći da uzimate nižu dozu ili da privremeno ili trajno prekinete liječenje.

Kada uzimati Scemblix

Uzmite Scemblix:

- najmanje 2 sata nakon bilo kakve hrane
- zatim pričekajte barem 1 sat prije nego što opet nešto pojedete.

Uzimanje ovog lijeka u isto vrijeme svakoga dana pomoći će Vam da zapamtite kada ga morate uzeti.

Kako uzimati Scemblix

Tablete progutajte cijele, uz čašu vode. Nemojte ih lomiti, drobiti ili žvakati kako biste osigurali pravilno doziranje.

Koliko dugo uzimati Scemblix

Nastavite uzimati ovaj lijek dokle god Vam tako kaže liječnik. Radi se o dugoročnom liječenju koje bi moglo trajati mjesecima ili godinama. Liječnik će redovito pratiti Vaše stanje kako bi provjerio ima li liječenje željeni učinak.

Ako imate pitanja o tome koliko dugo uzimati ovaj lijek, obratite se liječniku ili ljekarniku.

Ako uzmete više lijeka Scemblix nego što ste trebali

Ako ste uzeli više tableta nego što ste trebali, ili ako netko drugi slučajno uzme Vaš lijek, odmah se obratite liječniku za savjet. Pokažite mu pakiranje. Možda će biti potrebna liječnička pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti Scemblix

Ako je do Vaše sljedeće doze preostalo manje od 6 sati, preskočite propuštenu dozu i zatim uzmite sljedeću prema planu.

Ako je do Vaše sljedeće doze preostalo više od 6 sati, uzmite propuštenu dozu i zatim uzmite sljedeću prema planu.

Ako prestanete uzimati Scemblix

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek osim ako Vam liječnik to ne kaže.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne

Ako osjetite bilo kakve ozbiljne nuspojave, prestanite uzimati ovaj lijek i odmah obavijestite svog liječnika.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- spontano krvarenje ili stvaranje modrica (znakovi niske razine trombocita, trombocitopenije)
- vrućica, grlobolja, česte infekcije (znakovi niske razine bijelih krvnih stanica, neutropenije)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- nepravilni otkucaji srca, promjena električne aktivnosti srca (produljenje QT intervala)
- vrućica iznad 38 °C povezana s niskom razinom bijelih krvnih stanica (febrilna neutropenija)

Druge moguće nuspojave

Druge nuspojave uključuju one navedene u nastavku. Ako te nuspojave postanu teške, obratite se liječniku ili ljekarniku.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- infekcije nosa i grla (infekcija gornjih dišnih puteva)
- umor, blijeda koža (znakovi niske razine crvenih krvnih stanica, anemije)
- glavobolja, omaglica, bol u prsnom košu, nedostatak zraka (znakovi visokog krvnog tlaka, hipertenzije)
- glavobolja
- omaglica
- kašalj
- povraćanje
- proljev
- mučnina
- bol u trbuhu
- osip
- bol u mišićima, kostima ili zglobovima (mišićno-koštana bol)
- bol u zglobovima (artralgija)
- umor
- svrbež (pruritus)

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- vrućica, kašalj, otežano disanje, piskanje (znakovi infekcija donjih dišnih puteva)
- gripa
- gubitak apetita
- zamućljen vid
- suhoća očiju
- osjećaj lupanja srca
- bol u prsnom košu, kašalj, štucavica, ubrzano disanje, nakupljanje tekućine između pluća i prsne šupljine koje, ako je teško, može dovesti do nedostatka zraka (pleuralni izljev)
- nedostatak zraka, otežano disanje (znakovi dispneje)
- bol u prsnom košu (bol u prsnom košu koja nije povezana sa srcem)
- jaka bol u gornjem dijelu trbuha (znak upaljene gušterače, pankreatitisa)
- osip koji svrbi (urtikarija)
- vrućica (pireksija)
- generalizirano oticanje (edem)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- alergijska reakcija koja može uključivati osip, koprivnjaču, otežano disanje ili sniženi krvni tlak (preosjetljivost)

Odstupanja u rezultatima krvnih pretraga

Tijekom liječenja mogu se javiti odstupanja u rezultatima krvnih pretraga, što Vašem liječniku može dati informacije o funkciji Vaših organa. Primjerice:

Vrlo često (može se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- visoka razina enzima lipaze i amilaze (funkcija gušterače)
- visoka razina enzima transaminaza, koje uključuju alanin aminotransferazu (ALT), aspartat aminotransferazu (AST) i gama-glutamilttransferazu (GGT) (funkcija jetre)
- visoka razina masnoća/lipida

Često (može se javiti u do 1 na 10 osoba)

- visoka razina tvari bilirubina (funkcija jetre)
- visoka razina enzima kreatin fosfokinaze (funkcija mišića)
- visoka razina šećera u krvi

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Scemblix

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakvo oštećenje pakiranja ili ako ima znakova neovlaštenog otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Scemblix sadrži

- Djelatna tvar je asciminib.
Jedna filmom obložena tableta od 20 mg sadrži asciminibklorid, što odgovara 20 mg asciminiba.
Jedna filmom obložena tableta od 40 mg sadrži asciminibklorid, što odgovara 40 mg asciminiba.
- Drugi sastojci su:
Filmom obložene tablete od 20 mg i 40 mg: laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza (E460i), hidroksipropilceluloza (E463), umrežena karmelozanatrij (E468), poli(vinilni alkohol) (E1203), titanijev dioksid (E171), magnezijev stearat, talk (E553b), koloidni silicijev dioksid, lecitin (E322), ksantanska guma (E415), crveni željezov oksid (E172).
Samo filmom obložene tablete od 20 mg: žuti željezov oksid (E172)
Samo filmom obložene tablete od 40 mg: crni željezov oksid (E172).
Pogledajte „Scemblix sadrži laktozu i natrij“ u dijelu 2.

Kako Scemblix izgleda i sadržaj pakiranja

Scemblix 20 mg filmom obložene tablete (tablete): blijedo žuta, okrugla, bikonveksna tableta s ukošenim rubovima, promjera približno 6 mm, s utisnutim logotipom tvrtke s jedne strane i brojem „20“ s druge strane.

Scemblix 40 mg filmom obložene tablete (tablete): ljubičastobijela, okrugla, bikonveksna tableta s ukošenim rubovima, promjera približno 8 mm, s utisnutim logotipom tvrtke s jedne strane i brojem „40“ s druge strane.

Scemblix se isporučuje u blisterima koji sadrže po 10 filmom obloženih tableta.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja:
Pakiranja koja sadrže 20 ili 60 filmom obloženih tableta.

Scemblix 40 mg filmom obložene tablete su također dostupne u višestrukim pakiranjima koja sadrže 180 (3 pakiranja od 60) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 52 555

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za asciminib, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o preosjetljivosti iz kliničkog(ih) ispitivanja i programa upravljanog pristupa (engl. *managed access programs*) koji u tri slučaja uključuju blisku vremensku povezanost i u dva slučaja dvostruki pozitivan *re-challenge* te s obzirom da su reakcije preosjetljivosti česte za druge inhibitore tirozin kinaze, PRAC smatra da je uzročno-posljedična povezanost između asciminiba i preosjetljivosti razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je sukladno tome potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže asciminib.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za asciminib, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) asciminib nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.