

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Scemblix 20 mg comprimate filmate
Scemblix 40 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Scemblix 20 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de asciminib 21,62 mg, echivalent cu asciminib 20 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 43 mg.

Scemblix 40 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de asciminib 43,24 mg, echivalent cu asciminib 40 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 86 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Scemblix 20 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare galben pal, cu marginile rotunjite, cu diametru de aproximativ 6 mm, marcate cu logo-ul companiei pe o parte și cu „20” pe cealaltă parte.

Scemblix 40 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare violet-alb, cu marginile rotunjite, cu diametru de aproximativ 8 mm, marcate cu logo-ul companiei pe o parte și cu „40” pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Scemblix este indicat în tratarea pacienților adulți cu leucemie mieloidă cronică, cu cromozom Philadelphia, în faza cronică (LMC-FC Ph+) tratați anterior cu doi sau mai mulți inhibitori de tirozin kinază (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de un medic cu experiență în diagnosticarea și tratarea pacienților cu leucemie.

Doze

Doza recomandată este de 40 mg de două ori pe zi, la intervale de aproximativ 12 ore.

Doză omisă

Dacă se omite o doză cu mai puțin de 6 ore, aceasta trebuie administrată și doza următoare trebuie administrată conform programului.

Dacă o doză este omisă timp de peste 6 ore, aceasta trebuie omisă și doza următoare trebuie administrată conform programului.

Durata tratamentului

Tratamentul cu asciminib trebuie continuat atâta timp cât există beneficiu clinic sau până la apariția unui nivel inacceptabil de toxicitate.

Modificările dozei din cauza reacțiilor adverse

Doza inițială este de 40 mg de două ori pe zi, în timp ce doza redusă este de 20 mg de două ori pe zi. Doza poate fi modificată în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuală conform Tabelului 1. Administrarea Asciminib trebuie întreruptă definitiv la pacienții care nu pot tolera o doză de 20 mg de două ori pe zi.

Tabelul 1 Programul de modificare a dozei de asciminib pentru gestionarea reacțiilor adverse

Reacție adversă	Modificarea dozei
Trombocitopenie și/sau neutropenie	
NAN $1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite <math>< 50 \times 10^9/l</math>	Se întrerupe administrarea asciminib până când NAN $\geq 1 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$. Dacă se rezolvă: <ul style="list-style-type: none">• În interval de 2 săptămâni: se reia la doza inițială.• După mai mult de 2 săptămâni: se reia la doză redusă. Pentru trombocitopenie și/sau neutropenie severe recurente, se oprește administrarea asciminib până la NAN $\geq 1 \times 10^9/l$ și trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$, apoi se reia la doză redusă.
Creșterea asimptomatică a amilazei și/sau lipazei	
Creștere >math>2,0 \times LNS</math>	Se întrerupe administrarea asciminib până când <math>< 1,5 \times LNS</math>. <ul style="list-style-type: none">• Dacă se rezolvă: se reia la doză redusă. Dacă evenimentele reapar la doză redusă, se întrerupe definitiv.• Dacă nu se rezolvă: se întrerupe definitiv. Se efectuează teste de diagnosticare pentru a se exclude pancreatita.
Reacții adverse de natură non-hematologică	
Reacții adverse de gradul 3 sau peste ¹	Se întrerupe administrarea asciminib până se revine la gradul 1 sau sub acest grad. <ul style="list-style-type: none">• Dacă se rezolvă: se reia la o doză redusă.• Dacă nu se rezolvă: se întrerupe definitiv.

NAN: număr absolut de neutrofile; PLT: trombocite; LNS: limita normală superioară
¹Pe baza Criteriilor terminologice comune pentru reacții adverse ale Institutului Național pentru Cancer (NCI CTCAE) v 4.03.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Scemblix la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Scemblix este pentru administrare orală. Comprimatele filmate trebuie înghițite întregi, cu un pahar cu apă, și nu trebuie rupte, sfărâmate sau mestecate.

Comprimatele trebuie administrate pe cale orală, fără alimente (vezi pct. 5.2). Consumul de alimente trebuie evitat minimum 2 ore înaintea și 1 oră după administrarea asciminib.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Mielosupresie

Au apărut trombocitopenie, neutropenie și anemie la pacienții la care se administrează asciminib. În timpul tratamentului cu asciminib au fost raportate trombocitopenie și neutropenie severe (NCI CTCAE gradele 3 sau 4) (vezi pct. 4.8). Mielosupresia a fost, în general, reversibilă și gestionată prin întreruperea temporară a tratamentului. Trebuie efectuate hemoleucograme complete la intervale de două săptămâni în primele 3 luni de tratament și apoi lunar sau după cum este clinic indicat. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale mielosupresiei.

În funcție de severitatea trombocitopeniei și/sau neutropeniei, administrarea trebuie întreruptă temporar, doza trebuie redusă sau administrarea trebuie oprită definitiv conform Tabelului 1 (vezi pct. 4.2).

Toxicitate pancreatică

La pacienții la care s-a administrat asciminib au apărut pancreatită și creșteri simptomatice ale lipazei și amilazei serice, inclusiv reacții severe (vezi pct. 4.8).

Valorile lipazei și amilazei serice trebuie evaluate lunar pe durata tratamentului cu asciminib sau după cum este indicat clinic. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale toxicității pancreatice. Trebuie efectuată o monitorizare mai frecventă la pacienții cu pancreatită în antecedente. Dacă creșterile valorilor lipazei și amilazei serice sunt însoțite de simptome abdominale, tratamentul trebuie întrerupt temporar și trebuie avute în vedere teste adecvate de diagnosticare pentru a exclude pancreatita (vezi pct. 4.2).

În funcție de severitatea creșterilor valorilor lipazei și amilazei serice, administrarea trebuie întreruptă temporar, doza trebuie redusă sau administrarea trebuie întreruptă definitiv conform Tabelului 1 (vezi pct. 4.2).

Prelungirea intervalului QT

Prelungirea intervalului QT a apărut la pacienții la care s-a administrat asciminib (vezi pct. 4.8).

Se recomandă efectuarea unei electrocardiograme înainte de începerea tratamentului cu asciminib și monitorizarea în timpul tratamentului după cum este clinic indicat. Trebuie corectate hipokaliemia și hipomagneziemia înainte de administrarea asciminib și monitorizate în timpul tratamentului după cum este clinic indicat.

Trebuie procedat cu precauție la administrarea asciminib concomitent cu medicamente cu risc cunoscut de inducere a torsadei vârfurilor (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială, inclusiv hipertensiune arterială severă, a apărut la pacienții care au administrat asciminib (vezi pct. 4.8).

Hipertensiunea arterială și alți factori de risc cardiovascular trebuie monitorizați și gestionati regulat, utilizând terapiile standard în timpul tratamentului cu asciminib.

Reactivarea hepatitei B

Reactivarea virusului hepatitei b (HBV) a apărut la pacienții care sunt purtători cronici ai acestui virus în urma administrării altor inhibitori ai tirozin kinazei BCR::ABL1 (ITK). Pacienții trebuie testați pentru identificarea infecției HBV înainte de începerea tratamentului cu asciminib. Purtătorii HBV care necesită tratament cu asciminib trebuie atent monitorizați pentru identificarea semnelor și simptomelor infecției active HBV pe întreaga durată a tratamentului și timp de câteva luni după terminarea terapiei.

Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente asociate cu risc cunoscut de apariție a torsadei vârfurilor

Trebuie procedat cu atenție atunci când se administrează concomitent asciminib în asociere cu medicamente asociate cu risc cunoscut de torsade vârfurilor, inclusiv și nu numai bepridil, clorochină, claritromicină, halofantrină, haloperidol, metadonă, moxifloxacin sau pimozidă (vezi pct. 5.1).

Medicamente care pot scădea concentrațiile plasmatiche ale asciminib

Inductori potenți ai CYP3A4

Administrarea concomitentă cu un inductor potent al CYP3A4 (rifampicină) a scăzut ASC_{inf} a asciminib cu 15% și a crescut C_{max} cu 9% la subiecți sănătoși la care s-a administrat o doză unică de asciminib de 40 mg.

Trebuie procedat cu precauție în timpul administrării concomitente a asciminib în asociere cu inductori potenți ai CYP3A4, inclusiv dar nu numai carbamazepină, fenobarbital, fenitoină sau sunătoare (*Hypericum perforatum*), ceea ce poate determina scăderea eficacității asciminib.

Medicamente a căror concentrație plasmatică poate fi modificată de asciminib

Substraturi CYP3A4 cu indice terapeutic îngust

Administrarea concomitentă de asciminib cu un substrat al CYP3A4 (midazolam) a crescut ASC_{inf} și C_{max} ale midazolam cu 28%, respectiv 11% la subiecți sănătoși la care se administrează asciminib 40 mg de două ori pe zi.

Trebuie procedat cu precauție în timpul administrării concomitente a asciminib cu substraturi CYP3A4 cunoscute a avea un indice terapeutic îngust, inclusiv dar nu numai, substraturi CYP3A4, fentanil, alfentanil, dihidroergotamină sau ergotamină (vezi pct. 5.2). Nu este necesară ajustarea dozei de asciminib.

Substraturi CYP2C9

Administrarea concomitentă de asciminib cu un substrat CYP2C9 (warfarină) a crescut ASC_{inf} și C_{max} a S-warfarinei cu 41%, respectiv 8% la subiecți sănătoși care administrează asciminib 40 mg de două ori pe zi.

Trebuie procedat cu precauție în timpul administrării concomitente a asciminib cu substraturi CYP2C9 cunoscute a avea un indice terapeutic îngust, inclusiv dar nu numai fenitoină sau warfarină (vezi pct. 5.2). Nu este necesară ajustarea dozei de asciminib.

Substraturi OATP1B, BCRP sau substraturi ale ambilor transportori

Pe baza modelării PBPK, trebuie procedat cu precauție în timpul administrării concomitente de asciminib cu substraturi ale OATP1B, BCRP sau ale ambilor transportori, inclusiv și nu numai sulfasalazină, metotrexat, pravastatină, atorvastatină, pitavastatină, rosuvastatină și simvastatină. Nu a fost efectuat niciun studiu clinic privind interacțiunile între medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepție

Înainte de începerea tratamentului cu asciminib, trebuie verificată existența sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă.

Femeile aflate la vârsta fertilă, active din punct de vedere sexual, trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente (metode care rezultă în rate ale sarcinii de sub 1%) pe durata tratamentului cu asciminib și timp de minimum 3 zile de la oprirea tratamentului.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea asciminib la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Asciminib nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Pacienta trebuie informată cu privire la un risc potențial pentru făt dacă asciminib este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta devine gravidă în timp ce administrează asciminib.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă asciminib/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Nu există date privind efectele asciminib asupra nou-născutului/sugarului alăptat sau asupra lactației. Din cauza potențialului de apariție a reacțiilor adverse grave la nou-născutul/sugarul alăptat, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului și timp de minimum 3 zile după oprirea tratamentului cu asciminib.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul asciminib asupra fertilității la om. În studiile privind fertilitatea la șobolan, asciminib nu a afectat funcția de reproducere la șobolanii masculi și femele. Totuși, au fost observate reacții adverse asupra motilității și numărului de spermatozoizi la șobolan, la doze de 200 mg/kg/zi (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște relevanța la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Asciminib nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, se recomandă ca pacienții care prezintă amețeli, fatigabilitate sau alte efecte nedorite (vezi pct. 4.8), cu un impact potențial asupra abilității de a conduce vehicule sau de a opera utilaje în siguranță, să se abțină de la aceste activități atâta timp cât efectele nedorite persistă.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse de orice grad (incidență $\geq 20\%$) la pacienții la care se administrează asciminib au fost durere musculo-scheletala (37,1%), infecții ale căilor respiratorii superioare (28,1%), trombocitopenie (27,5%), fatigabilitate (27,2%), cefalee (24,2%), artralgie (21,6%), valori crescute ale enzimelor pancreatice (21,3%), durere abdominală (21,3%), diaree (20,5%) și greață (20,2%).

Cele mai frecvente reacții adverse de \geq grad 3 (incidență $\geq 5\%$) la pacienții la care se administrează asciminib au fost trombocitopenie (18,5%), neutropenie (15,7%), valori crescute ale enzimelor pancreatice (12,4%), hipertensiune arterială (8,7%) și anemie (5,3%).

Reacții adverse grave au apărut la 12,4% dintre pacienții care administrează asciminib. Cele mai frecvente reacții adverse grave (incidență $\geq 1\%$) au fost efuzie pleurală (2,5%), infecții ale căilor respiratorii inferioare (2,2%), trombocitopenie (1,7%), pirexie (1,4%), pancreatită (1,1%), durere toracică non-cardiacă (1,1%) și vărsături (1,1%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Profilul general de siguranță al asciminib a fost evaluat la 356 pacienți cu LMC Ph+, în fazele cronică (FC) și accelerată (FA) din studiul pivot de fază III A2301 (ASCEMBL) și studiul de fază I X2101. În ASCEMBL, pacienților li s-a administrat asciminib în monoterapie, la o doză de 40 mg de două ori pe zi. În X2101, pacienților li s-a administrat asciminib în monoterapie, la doze variind între 10 și 200 mg de două ori pe zi și 80 și 200 mg o dată pe zi. În setul de date centralizate, durata medie a expunerii la asciminib a fost de 116 săptămâni (interval: 0,1 la 342 săptămâni).

Reacțiile adverse din studiile clinice (Tabelul 2) sunt clasificate conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei clase de aparate, organe și sisteme, reacțiile adverse sunt clasificate după frecvență, cu cele mai frecvente reacții menționate mai întâi. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. În plus, categoria corespunzătoare de frecvență pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ până la $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$).

Tabelul 2 Reacții adverse observate cu privire la asciminib în studii clinice

Aparate, organe și sisteme	Categoria de frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecție a căilor respiratorii superioare ¹
	Frecvente	Infecție a căilor respiratorii inferioare ² , gripă
Tulburări hematologice și limfatică	Foarte frecvente	Trombocitopenie ³ , neutropenie ⁴ , anemie ⁵
	Mai puțin frecvente	Neutropenie febrilă
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Dislipidemie ⁶
	Frecvente	Apetit alimentar scăzut, hiperglicemie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee, amețeli
Tulburări oculare	Frecvente	Xeroftalmie, vedere neclară
Tulburări cardiace	Frecvente	Palpitații
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hipertensiune arterială ⁷
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Tuse
	Frecvente	Efuzie pleurală, dispnee, durere toracică non-cardiacă
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Valori crescute ale enzimelor pancreatice ⁸ , vărsături, diaree, greață, durere abdominală ⁹
	Frecvente	Pancreatită ¹⁰
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente	Valori crescute ale enzimelor hepatice ¹¹
	Frecvente	Bilirubinemie crescută ¹²
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupții cutanate tranzitorii ¹³
	Frecvente	Urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Durere musculo-scheletala ¹⁴ , artralgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate ¹⁵ , prurit
	Frecvente	Pirexie ¹⁶ , edem ¹⁷
Investigații diagnostice	Frecvente	Valori crescute ale creatin-fosfokinazei
	Mai puțin frecvente	Prelungirea intervalului QT

¹ Infecție a căilor respiratorii superioare include: infecție a căilor respiratorii superioare, rinofaringită, faringită și rinită.

² Infecție a căilor respiratorii inferioare include: pneumonie, bronșită și traheobronșită.

³ Trombocitopenia include: trombocitopenie și număr scăzut de trombocite.

⁴ Neutropenie include: neutropenie și număr scăzut de neutrofile.

⁵ Anemie include: anemie, hemoglobinemia scăzută și anemie normocitara

⁶ Dislipidemie include: hipertrigliceridemie, colesterolemie crescută, hipercolesterolemie, trigliceridemie crescută, hiperlipidemie și displipidemie.

⁷ Hipertensiune arterială include: hipertensiune arterială și tensiune arterială crescută.

⁸ Valori crescute ale enzimelor pancreatice includ: lipazemie crescută, amilazemie crescută și hiperlipazemie.

⁹ Durere abdominală include: durere abdominală și durere în partea superioară a abdomenului.

¹⁰ Pancreatită include: pancreatită și pancreatită acută.

¹¹ Valori crescute ale enzimelor hepatice includ: alanin aminotransferază crescută, aspartat aminotransferază crescută, gamma-glutamilttransferază crescută și transaminaze crescute.

¹² Bilirubinemie crescută include: bilirubinemie crescută, bilirubinemie conjugată crescută și hiperbilirubinemie.

¹³ Erupție cutanată tranzitorie include: erupție cutanată tranzitorie și erupție cutanată tranzitorie maculopapulară.

¹⁴ Durere musculoscheletala include: durere la nivelul extremităților, dorsalgie, mialgie, durere la nivelul oaselor, durere musculo-scheletala durere cervicală, durere toracică musculo-scheletala și disconfort musculo-scheletala.

¹⁵ Fatigabilitate include: fatigabilitate și astenie.

¹⁶ Pirexie include: pirexie și temperatură crescută a corpului.

¹⁷ Edem include: edem și edem periferic.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Mielosupresie

Trombocitopenia a apărut la 27,5% dintre pacienții carora li se administrează asciminib, cu reacții de grad 3 și 4, raportate la 6,7%, respectiv 11,8% dintre pacienți. Dintre pacienții cu trombocitopenie \geq grad 3, timpul median până la prima apariție a reacției a fost de 6 săptămâni (interval: 0,14 - 64 săptămâni), cu durata mediană a oricărei reacții apărute de 1,71 săptămâni (ÎI 95%, interval: 1,43 - 2 săptămâni). 2% dintre pacienții la care s-a administrat asciminib au întrerupt definitiv administrarea din cauza trombocitopeniei, în timp ce asciminib a fost oprit temporar la 12,6% dintre pacienți din cauza reacției adverse.

Neutropenia a apărut la 19,4% dintre pacienții carora li se administrează asciminib, cu reacții de grad 3 și 4, raportate la 7,3%, respectiv 8,4% dintre pacienți. Dintre pacienții cu neutropenie \geq grad 3, timpul median până la prima apariție a reacțiilor a fost de 6 săptămâni (interval: 0,14 - 180 săptămâni), cu durata mediană a oricărei reacții apărute de 1,79 săptămâni (ÎI 95%, interval: 1,29 - 2 săptămâni). 1,1% dintre pacienți au întrerupt definitiv administrarea asciminib din cauza neutropeniei, în timp ce asciminib a fost oprit temporar la 9,6% dintre pacienți din cauza reacției adverse.

Anemia a apărut la 12,9% dintre pacienții carora li se administrează asciminib, cu reacții de gradul 3 apărute la 5,3% dintre pacienți. Dintre pacienții cu anaemia \geq grad 3, timpul median până la prima apariție a reacțiilor a fost de 30 săptămâni (interval: 0,4 - 207 săptămâni), cu durata mediană a oricărei reacții apărute de 0,9 săptămâni (ÎI 95%, interval: 0,43 - 2,14 săptămâni). Asciminib a fost oprit temporar la 0,6% dintre pacienți din cauza reacției adverse.

Toxicitate pancreatică

Pancreatita a apărut la 2,5% dintre pacienții carora li se administrează asciminib, cu reacții de gradul 3 apărute la 1,1% dintre pacienți. Toate aceste reacții au apărut în studiul de fază I (X2101). 0,6% dintre pacienții la care s-a administrat asciminib au întrerupt definitiv administrarea din cauza pancreatitei, în timp ce asciminib a fost oprit temporar la 1,1% dintre pacienți din cauza reacției adverse. Creșteri asimptomatice ale lipazei și amilazei serice au apărut la 21,3% dintre pacienții la care se administrează asciminib, cu reacții de grad 3 și 4 apărute la 10,1%, respectiv 2,2% dintre pacienți. Dintre pacienții cu valori crescute ale enzimelor pancreatice, asciminib a fost întrerupt definitiv la 2,2% dintre pacienți din cauza reacției adverse.

Prelungirea intervalului QT

Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă a apărut la 0,8% dintre pacienții la care se administrează asciminib. În studiul clinic ASCSEMBL, un pacient a prezentat o prelungire a intervalului QTcF mai mare de 500 milisecunde (ms) împreună cu o creștere de peste 60 ms a intervalului QTcF față de valoarea inițială și un pacient a prezentat prelungirea intervalului QTcF cu o creștere mai mare de 60 ms a intervalului QTcF față de valoarea inițială.

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială a apărut la 18,5% dintre pacienții la care se administrează asciminib, cu reacții de grad 3 și 4, raportate la 8,4%, respectiv 0,3% dintre pacienți. Dintre pacienții cu hipertensiune arterială \geq grad 3, timpul median până la prima apariție a reacțiilor a fost 14 săptămâni (interval: 0,1 - 156 săptămâni). Asciminib a fost oprit temporar la 0,8% dintre pacienți din cauza reacției adverse.

Anomalii ale valorilor analizelor de laborator

Ca anomalie de a valorilor analizelor de laborator, a apărut scăderea valorilor fosfatemiei la 17,9% (toate gradele) și 6,4% (grad 3/4) din 156 pacienți carora li se administrează asciminib la o doză de 40 mg de două ori pe zi.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice, asciminib a fost administrat la doze de până la 280 mg de două ori pe zi, fără dovezi ale unei toxicități crescute.

Trebuie inițiate măsuri generale de susținere și tratament simptomatic în cazul în care se suspicionează o supradoză.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, inhibitori ai protein kinazelor, codul ATC: L01EA06

Mecanism de acțiune

Asciminib este un inhibitor potent al ABL/BCR::ABL1 tirozin kinazei. Asciminib inhibă activitatea ABL1 kinazei a proteinei de fuziune BCR::ABL1 țintind în mod specific componenta ABL myristoyl.

Efecte farmacodinamice

In vitro, asciminib inhibă activitatea tirozin kinazei ABL1 la valori medii ale IC₅₀ sub 3 nanomolar. La nivelul celulelor canceroase provenite de la pacienți, asciminib inhibă în mod specific proliferarea celulelor care găzduiesc BCR::ABL1 cu valori IC₅₀ între 1 și 25 nanomolar. La nivelul celulelor create artificial pentru a exprima tipul wild sau forma mutantă T315I a BCR::ABL1, asciminib inhibă creșterea celulară cu valori medii IC₅₀ de 0,61 ± 0,21, respectiv 7,64 ± 3,22 nanomolar.

În modelele xenogrefe ale LMC la soarece, asciminib a inhibat în funcție de doză creșterea tumorilor care găzduiau tipul wild sau forma mutantă T315I a BCR::ABL1, regresia tumorală fiind observată la doze de peste 7,5 mg/kg sau 30 mg/kg de două ori pe zi.

Electrofiziologie cardiacă

Tratamentul cu asciminib este asociat cu o prelungire a intervalului QT asociată expunerii la medicament.

Corelația dintre concentrația de asciminib și modificarea medie estimată față de valoarea inițială a intervalului QT cu corecția Fridericia ($\Delta QTcF$) a fost evaluată la 239 pacienți cu LMC Ph+ sau leucemie limfoblastică acută Ph+ (LLA) cărora li se administrează asciminib la doze variind de la 10 la 280 mg de două ori pe zi și de la 80 la 200 mg o dată pe zi. $\Delta QTcF$ medie estimată a fost 3,35 ms (intervalul superior al ÎI 90%: 4,43 ms) pentru doza de asciminib 40 mg de două ori pe zi. Vezi pct. 4.4.

Eficacitate și siguranță clinică

LMC-FC Ph+

Eficacitatea și siguranța clinică a asciminib în tratamentul pacienților cu leucemie mieloidă cu cromozomi Philadelphia, în faza cronică (LMC-FC Ph+), cu eșecul tratamentului sau intoleranță la doi sau mai mulți inhibitori ai tirozin kinazelor, au fost evaluate în studiul multicentric, randomizat, controlat activ și deschis, de fază III, ASCSEMBL. Rezistența la ultimul ITK a fost definită ca reprezentând oricare dintre următoarele: eșec în obținerea unui răspuns hematologic sau citogenetic la 3 luni; BCR::ABL1 (pe Scala internațională / International Scale, IS) >10% la 6 luni sau ulterior; metafaze >65% Ph+ la 6 luni sau >35% la 12 luni sau ulterior; pierderea răspunsului hematologic complet (RHC), răspuns citogenetic parțial (RciP), răspuns citogenetic complet (RciC) sau răspuns molecular major (RMM) în orice moment; mutații noi BCR::ABL1 care pot determina rezistență la medicamentul de studiu sau evoluția clonală a metafazelor Ph+ în orice moment. Intoleranța la ultimul ITK a fost definită ca toxicități de natură non-hematologică care nu răspund la tratamentul optim sau toxicități de natură hematologică care reapar după reducerea dozei la doza minimă recomandată.

În acest studiu au fost randomizați un total de 233 pacienți în raport de 2:1 și stratificați în funcție de statusul răspunsului citogenetic major (RCiM) la momentul inițial, pentru a li se administra fie asciminib 40 mg de două ori pe zi (N=157), fie bosutinib 500 mg o dată pe zi (N=76). Pacienții cu prezență cunoscută a mutațiilor T315I și/sau V299L, în orice moment, anterior momentului de intrare în studiu, nu au fost incluși în ASCSEMBL. Pacienții au continuat tratamentul până la apariția unei toxicități inacceptabile sau până la eșecul tratamentului.

Pacienții cu LMC-FC Ph+ au fost 51,5% de sex feminin și 48,5% de sex masculin, cu vârstă mediană de 52 ani (interval: 19 - 83 ani). Dintre cei 233 pacienți, 18,9% au avut vârsta de 65 ani sau peste această vârstă, în timp ce 2,6% au avut vârsta de 75 ani sau peste această vârstă. Pacienții au fost caucazieni (74,7%), asiatici (14,2%) și de rasă neagră (4,3%). Dintre cei 233 pacienți, 80,7%, respectiv 18% au prezentat un status de performanță Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0, respectiv 1. Pacienții cărora li s-au administrat anterior 2, 3, 4, 5 sau mai multe de linii de ITK au reprezentat 48,1%, 31,3%, 14,6%, respectiv 6%.

Durata mediană a tratamentului randomizat a fost de 103 săptămâni (interval: 0,1 - 201 săptămâni) pentru pacienți la care s-a administrat asciminib și 31 săptămâni (interval: 1 - 188 săptămâni) pentru pacienți la care s-a administrat bosutinib.

Rezultate

Obiectivul final principal al studiului a fost rata RMM la 24 săptămâni și obiectivul final secundar cheie a fost rata RMM la 96 săptămâni. RMM este definit ca raportul BCR::ABL1 IS \leq 0,1%. Alte obiective finale secundare au fost rata RciC la 24 și 96 săptămâni, definit ca absența metafazelor Philadelphia-pozitive la nivelul măduvei osoase, cu minimum 20 metafaze examinate.

Rezultatele principale privind eficacitatea din studiul ASCSEMBL sunt sintetizate în Tabelul 3.

Tabelul 3 Rezultate privind eficacitatea la pacienții tratați cu doi sau mai mulți inhibitori de tirozin kinaze (ASCEMBL)

	Asciminib 40 mg de două ori pe zi	Bosutinib 500 mg o dată pe zi	Diferență (ÎÎ 95%)¹	Valoare p
	N=157	N=76		
Rată RMM, % (ÎÎ 95%) la 24 săptămâni	25,48 (18,87, 33,04)	13,16 (6,49, 22,87)	12,24 (2,19, 22,30)	0,029 ²
Rata RMM, % (ÎÎ 95%) la 96 săptămâni	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		
Rată RciC, % (ÎÎ 95%) la 24 săptămâni	40,78 (31,20, 50,90)	24,19 (14,22, 36,74)	17,30 (3,62, 30,99)	Netestat oficial
Rata RciC, % (ÎÎ 95%) la 96 săptămâni	39,81 (30,29, 49,92)	16,13 (8,02, 27,67)	23,87 (10,3, 37,43)	Netestat oficial

¹ La ajustare pentru statusul răspunsului citogenetic major la momentul inițial
² Testul bilateral Cochran-Mantel-Haenszel stratificat după statusul răspunsului citogenetic major la momentul inițial
³ Analiza RciC pe baza pacienților care nu sunt în RciC la momentul inițial

Obiectivele finale principale și secundare cheie au fost singurele testate oficial pentru relevanță statistică conform protocolului.

În ASCEMBL, 12,7% dintre pacienții tratați cu asciminib și 13,2% dintre pacienții tratați cu bosutinib au prezentat una sau mai multe mutații BCR::ABL1 detectate la momentul inițial. RMM la 24 săptămâni a fost atins la 35,3%, respectiv 24,8% dintre pacienții la care s-a administrat asciminib, cu, respectiv fără orice mutație BCR::ABL1 la momentul inițial. RMM la 24 săptămâni a fost observată la 25%, respectiv 11,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat bosutinib, cu, respectiv fără orice mutație la momentul inițial.

Estimatul Kaplan Meier al proporției de pacienți cărora li s-a administrat asciminib și care au menținut RMM timp de minimum 72 săptămâni a fost de 96,7% (ÎÎ 95%: 87,4, 99,2).

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Scemblix la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în LMC (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacinetice

Absorbție

Asciminib este absorbit rapid, cu un nivel plasmatic median maxim (T_{max}) atins la 2 până la 3 ore de la administrarea orală, independent de doză. Media geometrică (geoCV%) a C_{max} și ASC_{tau} la starea de echilibru este de 793 ng/ml (49%), respectiv 5262 ng*h/ml (48%) după administrarea asciminib la o doză de 40 mg de două ori pe zi. Modelele PBPK anticipează că absorbția asciminib este de aproximativ 100% în timp ce biodisponibilitatea este de aproximativ 73%.

Biodisponibilitatea asciminib poate scădea la administrarea concomitentă de medicamente orale, conținând hidroxipropil- β -ciclodextrină ca excipient. Administrarea concomitentă de doze multiple de itraconazol soluție orală conținând hidroxipropil- β -ciclodextrină, la un total de 8 g per doză, la administrarea unei doze de 40 mg de asciminib, a scăzut ASC_{inf} asciminib cu 40,2% la subiecți sănătoși.

Efectul alimentelor

Consumul de alimente scade biodisponibilitatea asciminib, o masă cu conținut crescut de grăsimi având un impact mai mare asupra farmacocineticii asciminib decât o masă cu conținut scăzut de grăsimi. ASC a asciminib a scăzut cu 62,3% la administrarea cu o masă cu conținut crescut de grăsimi și cu 30% la administrarea cu o masă cu conținut redus de grăsimi comparativ cu starea à jeun (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Volumul aparent de distribuție a asciminib la starea de echilibru este de 111 litri pe baza unei analize farmacocinetice populaționale. Asciminib este, în principal, distribuit în plasmă, cu un raport mediu sânge-plasmă de 0,58, independent de doză, pe baza datelor *in vitro*. Asciminib se leagă în proporție de 97,3% la proteinele plasmatică umane, independent de doză.

Metabolizare

Asciminib este metabolizată, în principal, prin oxidare mediată de CYP3A4 (36%) și glucuronidare mediată de UGT2B7 și UGT2B17. Asciminib este componenta circulantă principală în plasmă (92,7% din doza administrată).

Eliminare

Asciminib este eliminat, în principal, prin excreție prin fecale, cu o contribuție minoră a căii renale. Optzeci, respectiv 11% din doza de asciminib au fost recuperate în fecalele, respectiv urina subiecților sănătoși, în urma administrării orale a unei doze unice de asciminib 80 mg marcată radioactiv [¹⁴C]. Eliminarea prin fecale a asciminib nemodificat reprezintă 56,7% din doza administrată.

Asciminib este eliminat prin secreție biliară prin intermediul proteinei rezistente la cancer mamar (BCRP).

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, clearance-ul total oral (Cl/F) al asciminib este de 6,31 l/oră după administrarea a 40 mg de două ori pe zi. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al asciminib este între 7 și 15 ore la o doză de 40 mg de două ori pe zi.

Liniaritate/Non-liniaritate

Asciminib prezintă o creștere ușoară supraproportională cu doza la expunerea la starea de echilibru (ASC și C_{max}) în intervalul de dozare de 10 până la 200 mg, administrat o dată sau de două ori pe zi.

Raportul mediu geometric de acumulare este aproximativ dublu. Condițiile la starea de echilibru sunt obținute în decurs de 3 zile la administrarea unei doze de 40 mg de două ori pe zi.

Evaluarea *in vitro* a potențialului de interacțiune

Asciminib este metabolizat prin câteva căi, inclusiv enzimele CYP3A4, UGT2B7 și UGT2B17, și secretat biliar de transportorul BCRP. Medicamentele care inhibă sau induc căile CYP3A4, UGT și/sau BCRP pot modifica expunerea la asciminib.

Enzime CYP450 și UGT

In vitro, asciminib inhibă reversibil CYP3A4/5, CYP2C9 și UGT1A1 la concentrațiile plasmatică atinse la o doză de 40 mg de două ori pe zi. Asciminib poate crește expunerea la medicamentele care sunt substraturi ale CYP3A4/5 și CYP2C9 (vezi pct. 4.5).

Transportori

Asciminib este un substrat al BCRP și P-gp.

Asciminib inhibă BCRP, P-gp și OATP1B, cu valori K_i de 24, 22, respectiv 2 micromolar. Pe baza modelelor PBPK, asciminib poate crește expunerea la medicamentele care sunt substraturi ale acestor transportori.

Grupe speciale de pacienți

Sex, rasă, masă corporală

Expunerea sistemică la asciminib nu este afectată de sex, rasă sau masă corporală într-o măsură relevantă din punct de vedere clinic.

Insuficiență renală

A fost efectuat un studiu dedicat privind insuficiența renală, incluzând 6 subiecți cu funcție renală normală (rată absolută de filtrare glomerulară [aGFR] ≥ 90 ml/minut) și 8 subiecți cu insuficiență renală severă, care nu au necesitat dializă (aGFR 15 to < 30 ml/minut). ASC_{inf} și C_{max} ale asciminib au crescut cu 56%, respectiv 8% la subiecți cu insuficiență renală severă comparativ cu subiecți cu funcție renală normală, în urma administrării orale a unei doze unice de 40 mg de asciminib (vezi pct. 4.2). Modelele farmacocinetice populaționale indică o creștere a ASC_{0-24h} mediană a asciminib la starea de echilibru cu 11,5% la subiecți cu insuficiență renală, ușoară până la moderată, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală.

Insuficiență hepatică

A fost efectuat un studiu dedicat privind insuficiența hepatică, incluzând câte 8 subiecți, fiecare cu funcție hepatică normală, insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A scor 5-6), insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B scor 7-9) sau insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh C 10-15). ASC_{inf} a asciminib a crescut cu 22%, 3%, respectiv 66% la subiecți cu insuficiență hepatică ușoară, moderată, respectiv severă, comparativ cu subiecți cu funcție hepatică normală, în urma administrării unei doze unice de 40 mg de asciminib (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Farmacologie de siguranță

La câine, în studii privind siguranța cardiacă *in vivo* au fost observate efecte cardiovasculare moderate (frecvență cardiacă crescută, presiune sistolică scăzută, tensiune arterială medie scăzută și presiune scăzută a pulsului arterial), probabil la expuneri ASC de 12 ori mai mari decât cele atinse la pacienți la doza recomandată (DR) de 40 mg de două ori pe zi.

Toxicitatea dozelor repetate

La câine, au apărut reacții pancreatice (valori crescute ale amilazemiei și lipazemiei, leziuni ale celulelor acinare), la expuneri ASC inferioare celor atinse la pacienți la DR de 40 mg de două ori pe zi. S-a observat o tendință de recuperare.

La șobolan, câine și maimuță, au fost observate creșteri ale valorilor enzimelor hepatice și/sau ale bilirubinei. La șobolan și maimuță au fost observate modificări hepatice histopatologice (hipertrofie centrolobulară a hepatocitelor, ușoară hiperplazie a canalelor biliare, necroză individuală crescută a hepatocitelor și hipertrofie hepatocelulară difuză). Aceste modificări au apărut la expuneri ASC fie echivalente (șobolan), fie de 12 până la 18 ori (câine, respectiv maimuță) mai mari decât cele atinse la pacienții la care s-a administrat DR de 40 mg de două ori pe zi. Aceste modificări au fost complet reversibile.

Efectele asupra sistemului hematopoietic (scăderea masei hematiilor, creșterea pigmentului splenic sau a măduvei osoase și numărul crescut de reticulocite) au corespuns unei anemii ușoare și regenerative, extravasculare, hemolitice, la toate speciile. Aceste modificări au apărut la expuneri ASC fie echivalente (șobolan), fie de 12 până la 14 ori (câine, respectiv maimuță) mai mari decât cele atinse la pacienții la care s-a administrat DR de 40 mg de două ori pe zi. Aceste modificări au fost complet reversibile.

A fost prezentă hipertrofie/hiperplazie minimă a mucoasei (creșterea grosimii mucoasei, însoțită de alungirea frecvența a vilozitatilor) la nivel duodenal la șobolan, la expuneri ASC de 30 sau 22 ori mai mari decât cele atinse la pacienții la care s-a administrat DR de 40 mg de două ori pe zi. Această modificare a fost complet reversibilă.

A apărut hipertrofie minimă sau ușoară a glandelor suprarenale sau vacuolare scăzută ușor până la moderat în zona fasciculată, la expuneri ASC fie echivalente (maimuțe), fie de 13 până la 19 ori (șobolan) mai mari decât cele atinse la pacienții care au administrat DR de 40 mg de două ori pe zi. Aceste modificări au fost complet reversibile.

Carcinogenitate și mutagenitate

Asciminib nu a prezentat potențial mutagen, clastogen sau aneugen fie *in vitro*, fie *in vivo*.

Într-un studiu de carcinogenitate cu durata de 2 ani la șobolan, au fost observate modificări proliferative non-neoplazice constând în hiperplazie ovariană cu celule Sertoli, la doze egale sau mai mari de 30 mg/kg/zi. Tumorile benigne cu celule Sertoli din ovare au fost observate la femelele de șobolan la doza maximă de 66 mg/kg/zi. Expunerile ASC la asciminib la femelele de șobolan, la doze de 66 mg/kg/zi au fost, în general, de 8 ori mai mari decât cele obținute la pacienții tratați cu doze de 40 mg de două ori pe zi.

Relevanța clinică a acestor constatări este, în prezent, necunoscută.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile la animale privind reproducerea, la șobolan și iepure în gestație au demonstrat că administrarea orală de asciminib în timpul organogenezei a indus embriotoxicitate, fetotoxicitate și teratogenitate.

În studiile privind dezvoltarea embriofetală, s-a observat la șobolan o creștere ușoară a malformațiilor fetale (anasarca și malformații cardiace) și variante viscerale și scheletale. La iepure, s-a observat o incidență crescută a resorbțiilor care indică mortalitate embriofetală și o incidență mică a malformațiilor cardiace. La șobolan, la o valoare fetală la care nu s-au observat reacții adverse (NOAEL) de 25 mg/kg și zi, expunerile ASC au fost echivalente sau mai mici decât cele atinse la pacienți la DR de 40 mg de două ori pe zi. La iepure, la o valoare NOAEL fetală de 15 mg/kg și zi, expunerile ASC au fost echivalente sau mai mici decât cele atinse la pacienți la DR de 40 mg de două ori pe zi.

În studiul privind fertilitatea la șobolan, asciminib nu a afectat funcția de reproducere la șobolan masculi și femele. A fost observat un ușor efect asupra motilității spermatozoizilor și numărului de spermatozoizi la doze de 200 mg/kg și zi, probabil la expuneri ASC de 19 ori sau 13 ori mai mari decât cele atinse la pacienți la DR de 40 mg de două ori pe zi.

Nu a fost efectuat un studiu privind toxicitatea asupra dezvoltării prenatale și postnatale.

Fototoxicitate

La șoarece, asciminib a demonstrat efecte fototoxice dependente de doză, începând cu 200 mg/kg și zi. La o valoare NOAEL de 60 mg/kg și zi, expunerea bazată pe C_{max} din plasma a fost de 15 ori sau 6 ori mai mare decât expunerea la pacienți la DR de 40 mg de două ori pe zi.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Scemblix 20 mg și 40 mg comprimate filmate

Monohidrat de lactoză
Celuloză microcristalină (E460i)
Hidroxipropilceluloză (E463)
Croscarmeloză sodică (E468)
Polivinil alcool (E1203)
Dioxid de titan (E171)
Stearat de magneziu
Talc (E553b)
Dioxid de siliciu coloidal
Lecitină (E322)
Gumă xanthan (E415)
Oxid roșu de fier (E172)

Scemblix 20 mg comprimate filmate

Oxid galben de fier (E172)

Scemblix 40 mg comprimate filmate

Oxid negru de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Scemblix este furnizat în blistere PCTFE/PVC/Al, conținând 10 comprimate filmate.

Sunt disponibile următoarele dimensiuni de ambalaj:

Ambalaje conținând 20 sau 60 comprimate filmate.

Scemblix 40 mg comprimate filmate este disponibil și în ambalaj multiplu conținând 180 (3 ambalaje a câte 60) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1670/001-005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

25 august 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Novartis Farmaceutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spania

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Scemblix 20 mg comprimate filmate
asciminib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de asciminib, echivalent cu 20 mg asciminib.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

20 comprimate filmate
60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1670/001	20 comprimate filmate a 20 mg
EU/1/22/1670/002	60 comprimate filmate a 20 mg

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Scemblix 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Scemblix 20 mg comprimate
asciminib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Scemblix 40 mg comprimate filmate
asciminib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de asciminib, echivalent cu 40 mg asciminib.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

20 comprimate filmate
60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1670/003	20 comprimate filmate a 40 mg
EU/1/22/1670/004	60 comprimate filmate a 40 mg

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Scemblix 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (INCLUZÂND CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Scemblix 40 mg comprimate filmate
asciminib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de asciminib, echivalent cu 40 mg asciminib.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

Ambalaj multiplu: 180 (3 x 60) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1670/005

180 (3 x 60) comprimate filmate a 40 mg

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Scemblix 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE INTERIOARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Scemblix 40 mg comprimate filmate
asciminib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de asciminib, echivalent cu 40 mg asciminib.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

60 comprimate filmate

Componentă a ambalajului multiplu. A nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1670/005

180 (3 x 60) comprimate filmate a 40 mg

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Scemblix 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Scemblix 40 mg comprimate
asciminib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Scemblix 20 mg comprimate filmate

Scemblix 40 mg comprimate filmate

asciminib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Scemblix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Scemblix
3. Cum să utilizați Scemblix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Scemblix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Scemblix și pentru ce se utilizează

Ce este Scemblix

Scemblix conține substanța activă asciminib, care aparține unui grup de medicamente numite inhibitori de protein kinaze.

Pentru ce se utilizează Scemblix

Scemblix este un medicament pentru tratarea cancerului, utilizat pentru a trata adulții cu un tip de cancer al sângelui (leucemie), numit leucemie mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia pozitiv, în faza croniă (LMC Ph+ - FC). Acesta este administrat pacienților care au fost tratați anterior cu două sau mai multe medicamente pentru tratarea cancerului, numite inhibitori de tirozin kinază.

Cum funcționează Scemblix

În LMC Ph+, organismul produce numere mari de globule albe anormale. Scemblix blochează acțiunea unei proteine (BCR::ABL1) care este produsă de aceste globule albe anormale și oprește divizarea și creșterea acestora.

Dacă aveți orice întrebări despre cum funcționează acest medicament sau de ce v-a fost prescris acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Scemblix

Nu utilizați Scemblix

- dacă sunteți alergic la asciminib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Scemblix, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă vi se aplică oricare dintre următoarele:

- dacă aveți sau ați avut durere severă în partea superioară a stomacului care poate fi cauzată de probleme cu pancreasul dumneavoastră (pancreas inflamă, pancreatită).
- dacă ați avut vreodată sau este posibil să aveți în prezent infecție cu virusul hepatitei B pentru că Scemblix ar putea reactiva hepatita B. Veți fi examinat cu atenție de medicul dumneavoastră pentru a se identifica semne ale acestei infecții înainte de începerea tratamentului.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă suferiți de oricare dintre următoarele pe durata tratamentului cu Scemblix:

- dacă prezentați slăbiciune, sângerare spontană sau învinețire spontană și infecții frecvente cu semne cum sunt febră, frisoane, durere în gât sau ulcerații la nivelul gurii. Acestea pot fi semne ale reducerii activității măduvei osoase, care determină mielosupresie (un număr scăzut de celule albe, globule roșii și trombocite).
- dacă analizele de sânge indică faptul că aveți niveluri crescute de enzime numite lipază și amilază (semne ale afectării pancreasului, numită și toxicitate pancreatică).
- dacă aveți o tulburare a inimii sau o tulburare a ritmului inimii, cum sunt bătăi neregulate ale inimii sau o activitate electrică anormală a inimii, numită și prelungirea intervalului QT, care poate fi observată la electrocardiogramă (ECG).
- dacă analizele de sânge indică faptul că aveți un nivel scăzut al potasiului sau magneziului (hipokaliemie sau hipomagneziemie).
- dacă sunteți tratați cu medicamente care este posibil să aibă un efect nedorit asupra funcției inimii (torsade vârfulor) (vezi „Scemblix împreună cu alte medicamente”).
- dacă prezentați durere de cap, amețeli, durere în piept sau scurtarea respirației (semne posibile ale tensiunii arteriale mari, cunoscută și hipertensiune arterială).

Monitorizarea pe durata tratamentului cu Scemblix

Medicul dumneavoastră va monitoriza regulat starea dumneavoastră pentru a verifica dacă tratamentul are efectul dorit. Veți efectua teste regulate, inclusiv analize ale sângelui, pe durata tratamentului.

Aceste teste vor monitoriza:

- numărul celulelor sanguine (globule albe, globule roșii și trombocite).
- valorile enzimelor pancreatice (amilază și lipază).
- valorile electroliților (potasiu, magneziu).
- frecvența cardiacă și tensiunea arterială.

Copii și adolescenți

Nu dați acest medicament copiilor sau adolescenților cu vârsta sub 18 ani.

Scemblix împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente. În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați:

- medicamente utilizate, de obicei, pentru a trata convulsiile (crizele convulsive), cum sunt carbamazepină, fenobarbital sau fenitoină.
- medicamente utilizate pentru a trata durerea și/sau sedative înainte sau în timpul procedurilor medicale sau chirurgicale, cum sunt alfentanil sau fentanil.
- medicamente utilizate pentru a trata migrena sau demența, cum sunt dihidroergotamină sau ergotamină.
- medicamente care pot avea un efect nedorit asupra activității electrice a inimii (torsada vârfurilor), cum sunt bepridil, clorochină, claritromicină, halofantrin, haloperidol, metadonă, moxifloxacin sau pimozidă.
- medicamente utilizate pentru a reduce capacitatea sângelui de a se coagula, cum este warfarina.
- medicamente utilizate pentru a trata inflamația severă la nivel intestinal sau inflamația severă reumatică la nivelul articulațiilor, cum este sulfasalazina.
- medicamente utilizate pentru a trata cancerul, inflamația severă reumatică la nivelul articulațiilor sau psoriazisul, cum este metotrexatul.
- medicamente utilizate pentru a reduce nivelurile de colesterol din sânge, cum sunt pravastatina, atorvastatina, pitavastatina, rosuvastatina și simvastatina.
- sunătoarea (cunoscută și sub denumirea de *Hypericum perforatum*), un medicament din plante utilizat pentru tratarea depresiei.

Dacă luați deja Scemblix, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă vi se prescrie orice medicament nou.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă nu sunteți sigur dacă medicamentul dumneavoastră este unul dintre medicamentele enumerate mai sus.

Scemblix împreună cu alimente și băuturi

Nu luați acest medicament împreună cu alimente. Luați-l la minimum 2 ore după și cu 1 oră înainte de consumul de alimente. Pentru mai multe informații, vezi „Când să luați Scemblix” de la pct. 3.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Scemblix poate afecta copilul nenăscut. Dacă sunteți femeie care poate deveni gravidă, medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră posibilele riscuri asociate cu administrarea acestuia în timpul sarcinii sau alăptării.

Dacă sunteți femeie care poate deveni gravidă, medicul dumneavoastră vă poate efectua un test de sarcină, înainte de a începe tratamentul cu Scemblix.

Dacă deveniți gravidă sau credeți că este posibil să fiți gravidă după începerea tratamentului cu Scemblix, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Recomandări pentru femei privind contracepția

Dacă sunteți femeie care ar putea deveni gravidă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă pe durata tratamentului cu Scemblix și timp de minimum 3 zile după ce opriți administrarea pentru a evita apariția sarcinii. Întrebați medicul cu privire la metode eficiente de contracepție.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Scemblix trece în laptele matern. Prin urmare, trebuie să opriți alăptarea în timp ce îl administrați și timp de minimum 3 zile după ce opriți administrarea.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra abilității de a conduce vehicule și a folosi utilaje. Dacă prezentați reacții adverse (cum sunt amețeli sau tulburări vizuale), cu un posibil impact asupra capacității de a conduce vehicule în siguranță sau de a folosi orice unelte sau utilaje după administrarea medicamentului, trebuie să vă abțineți de la aceste activități până când efectul medicamentului dispare.

Scemblix conține lactoză and sodiu

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele zaharuri, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Scemblix

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult Scemblix să luați

Medicul dumneavoastră vă va spune exact câte comprimate trebuie să luați zilnic și cum să le luați.

Doza recomandată este de 1 comprimat de Scemblix 40 mg de doua ori pe zi. Luați 1 comprimat, apoi luați-l pe celălalt la aproximativ 12 ore mai târziu.

În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament și de posibilele reacții adverse, medicul dumneavoastră vă poate cere să treceți la o doză mai mică sau să opriți temporar sau permanent tratamentul.

Când să luați Scemblix

Luați Scemblix:

- la minimum 2 ore după consumul de alimente
- apoi așteptați minimum 1 oră înainte de a consuma din nou alimente.

Administrarea acestui medicament la aceeași oră în fiecare zi vă va ajuta să vă amintiți când să îl luați.

Cum să luați Scemblix

Înghițiți comprimatele întregi, cu un pahar cu apă. Nu rupeți, nu sfărâmați sau nu mestecați comprimatele pentru a vă asigura că administrați doza corectă.

Cât timp să luați Scemblix

Continuați să luați acest medicament atâta timp cât vă spune medicul dumneavoastră. Acesta este un tratament pe termen lung, care, posibil, va dura luni sau ani. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza regulat starea pentru a verifica dacă tratamentul are efectul dorit.

Dacă aveți întrebări despre cât de mult timp trebuie să luați acest medicament, discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Dacă luați mai mult Scemblix decât trebuie

Dacă ați luat mai multe comprimate decât trebuie sau dacă altă persoană a luat în mod accidental medicamentul dumneavoastră, adresați-vă imediat medicului pentru recomandări. Arătați-i ambalajul. Poate fi necesar tratament medical.

Dacă uitați să luați Scemblix

Dacă mai sunt mai puțin de 6 ore până la doza următoare, săriți peste doza omisă, apoi luați doza următoare conform programului.

Dacă mai sunt mai mult de 6 ore până la doza următoare, luați doza omisă, apoi luați doza următoare conform programului.

Dacă încetați să luați Scemblix

Nu opriți administrarea acestui medicament dacă medicul dumneavoastră nu vă spune acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave

Dacă prezentați orice reacții adverse grave, opriți administrarea acestui medicament și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- sângerare sau învinețire spontană (semne ale unui nivel scăzut de trombocite, trombocitopenie)
- febră, durere în gât, infecții frecvente (semne ale unui număr scăzut de globule albe, neutropenie)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- bătăi neregulate ale inimii, modificarea activității electrice a inimii (prelungirea intervalului QT)
- febră peste 38°C asociată cu un număr scăzut al globulelor albe (neutropenie febrilă)

Alte reacții adverse posibile

Alte reacții adverse posibile includ pe cele de mai jos. Dacă aceste reacții adverse devin severe, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- infecții la nivelul nasului și gâtului (infecții ale căilor respiratorii superioare)
- oboseală, fatigabilitate, paloare (semne ale numărului scăzut de globule roșii, anemie)
- durere de cap, amețeli, durere în piept, scurtarea respirației (semne ale tensiunii arteriale mari, hipertensiune arterială)
- durere de cap
- amețeli
- tuse
- vărsături
- diaree
- greață
- durere abdominală (de stomac)
- erupții pe piele
- durere la nivelul mușchilor, oaselor sau articulațiilor (durere musculo-scheletala)
- durere la nivelul articulațiilor (artralgie)
- oboseală (fatigabilitate)
- mâncărime (prurit)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- febră, tuse, dificultate la respirație, respirație șuierătoare (semne ale unor infecții ale căilor respiratorii inferioare)
- gripă
- pierderea apetitului alimentar
- vedere încețoșată
- ochi uscați
- palpitații
- durere în piept, tuse, sughit, respirație rapidă, acumulare de lichid între plămâni și cavitatea toracică care, dacă este severă, vă poate lăsa fără aer (efuzie pleurală)
- scurtarea respirației, respirație greoaie (semne ale dispneei)
- durere în piept (durere în piept, non-cardiacă)
- durere severă în partea superioară a stomacului (semn al inflamației pancreasului, pancreatită)
- erupții pe piele, însoțite de mâncărime (urticarie)
- febră (pirexie)
- umflare generalizată (edem)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- reacție alergică care poate include erupții trecătoare pe piele, urticarie, dificultate la respirație sau tensiune arterială mică (hipersensibilitate)

Rezultate anormale ale analizelor de sânge

În timpul tratamentului, rezultatele analizelor de sânge pot fi anormale, ceea ce poate furniza medicului dumneavoastră informații privind funcționarea organelor dumneavoastră. De exemplu:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- nivel crescut al enzimelor lipază și amilază (funcția pancreasului)
- nivel crescut al enzimelor transaminaze, care includ alaninaminotransferază (ALT), aspartataminotransferază (AST) și gamma glutamiltransferază (GGT) (funcția ficatului)
- nivel crescut al grăsimilor/lipidelor

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- nivel crescut al substanței bilirubina (funcția ficatului)
- nivel crescut al enzimei creatin fosfokinaza (funcția mușchilor)
- nivel crescut al zahărului din sânge

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Scemblix

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice deteriorare a ambalajului sau dacă există orice semne că s-a umblat la acesta.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Scemblix

- Substanța activă este asciminib.
Scemblix 20 mg - fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de asciminib, echivalent cu asciminib 20 mg.
Scemblix 40 mg - fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de asciminib, echivalent cu asciminib 40 mg.
- Celelalte componente sunt:
Comprimate filmate de 20 mg și 40 mg: lactoză monohidrat, celuloză microcristalină (E460i), hidroxipropilceluloză (E463), croscarmeloză sodică (E468), polivinil alcool (E1203), dioxid de titan (E171), stearat de magneziu, talc (E553b), dioxid de siliciu coloidal, lecitină (E322), gumă xantan (E415), oxid roșu de fier (E172).
Numai comprimatele filmate de 20 mg: oxid galben de fier (E172)
Numai comprimatele filmate de 40 mg: oxid negru de fier (E172).
Vezi „Scemblix conține lactoză și sodiu” de la pct. 2.

Cum arată Scemblix și conținutul ambalajului

Scemblix 20 mg comprimate filmate (comprimate): comprimat rotund, biconvex, de culoare galben pal, cu marginile rotunjite, cu diametru de aproximativ 6 mm, marcate cu logo-ul companiei pe o parte și cu „20” pe cealaltă parte.

Scemblix 40 mg comprimate filmate (comprimate): comprimat rotund, biconvex, de culoare violet-alb, cu marginile rotunjite, cu diametru de aproximativ 8 mm, marcate cu logo-ul companiei pe o parte și cu „40” pe cealaltă parte.

Scemblix este furnizat în blistere conținând 10 comprimate filmate.

Sunt disponibile următoarele dimensiuni de ambalaje:
Ambalaje conținând 20 sau 60 comprimate filmate.

Scemblix 40 mg comprimate filmate este disponibil și în ambalaj multiplu conținând 180 (3 ambalaje a câte 60) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Germania

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.