

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Scemblix 20 mg filmsko obložene tablete
Scemblix 40 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Scemblix 20 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 21,62 mg askiminibijevega klorida, kar ustreza 20 mg askiminiba.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 43 mg laktoze monohidrata.

Scemblix 40 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 43,24 mg askiminibijevega klorida, kar ustreza 40 mg askiminiba.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 86 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Scemblix 20 mg filmsko obložene tablete

Bledo rumena okrogla bikonveksna filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi, premera približno 6 mm, z logotipom družbe na eni strani in oznako "20" na drugi.

Scemblix 40 mg filmsko obložene tablete

Vijolično bela okrogla bikonveksna filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi, premera približno 8 mm, z logotipom družbe na eni strani in oznako "40" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Scemblix je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov, ki imajo kronično mieloično levkemijo (KML) s prisotnim kromosomom Philadelphia v kronični fazi (Ph+ CML-CP) in so bili predhodno zdravljeni z dvema ali več zaviralci tirozin kinaze (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z diagnostiko in zdravljenjem bolnikov z levkemijo.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 40 mg dvakrat na dan s presledkom približno 12 ur.

Izpuščen odmerek

Če je od izpuščenega odmerka minilo manj kot 6 ur, je treba ta odmerek vzeti takoj, naslednji odmerek pa po razporedu.

Če je od izpuščenega odmerka minilo več kot približno 6 ur, je treba ta odmerek preskočiti in naslednji odmerek vzeti po razporedu.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje z askiminibom je priporočljivo nadaljevati, dokler bolniku klinično koristi oziroma dokler ne pride do nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Prilagajanje odmerjanja zaradi neželenih učinkov

Začetno odmerjanje je 40 mg dvakrat na dan, znižano odmerjanje pa je 20 mg dvakrat na dan.

Odmerjanje je mogoče znižati na osnovi varnosti uporabe in prenašanja pri posameznem bolniku, kot je navedeno v preglednici 1. Če bolnik ne prenaša odmerjanja 20 mg dvakrat na dan, mu je treba askiminib dokončno ukiniti.

Preglednica 1 Razpored spreminjanja odmerka askiminiba za obvladovanje neželenih učinkov

Neželeni učinek	Spreminjanje odmerka
Trombocitopenija in/ali nevtropenija	
AŠN $<1,0 \times 10^9/l$ in/ali število trombocitov $<50 \times 10^9/l$	Prekinite odmerjanje askiminiba, dokler ne pride do izboljšanja AŠN na $\geq 1 \times 10^9/l$ in/ali števila trombocitov na $\geq 50 \times 10^9/l$. Če pride do izboljšanja: <ul style="list-style-type: none"> v prvih 2 tednih: ponovno začnite zdravljenje z začetnim odmerkom, po več kot 2 tednih: ponovno začnite zdravljenje z nižjim odmerkom. Če se huda trombocitopenija in/ali nevtropenija ponavljata, prekinite odmerjanje askiminiba, dokler ne pride do izboljšanja AŠN na $\geq 1 \times 10^9/l$ in števila trombocitov na $\geq 50 \times 10^9/l$, nato ponovno začnite zdravljenje z nižjim odmerkom.
Asimptomatsko zvišanje vrednosti amilaze in/ali lipaze	
zvišanje na $>2,0 \times \text{ZMN}$	Prekinite odmerjanje askiminiba, dokler ne pride do izboljšanja na $<1,5 \times \text{ZMN}$. <ul style="list-style-type: none"> Če pride do izboljšanja: ponovno začnite zdravljenje z nižjim odmerkom. Če pride do ponovitve pri znižanem odmerjanju, zdravilo dokončno ukinite. Če ne pride do izboljšanja: zdravilo dokončno ukinite. Opravite diagnostične preiskave za izključitev pankreatitisa.
Nehematološki neželeni učinki	
neželeni učinki stopnje 3 ali več ¹	Prekinite odmerjanje askiminiba, dokler ne pride do izboljšanja do stopnje 1 ali manj. <ul style="list-style-type: none"> Če pride do izboljšanja: ponovno začnite zdravljenje z nižjim odmerkom. Če ne pride do izboljšanja: zdravilo dokončno ukinite.
<p>AŠN: absolutno število nevtrofilcev; ZMN: zgornja meja normalnih vrednosti ¹na osnovi dokumenta Skupni terminološki kriteriji za neželene dogodke ameriškega onkološkega inštituta (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) v 4.03</p>	

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Pri bolnikih, ki so stari 65 let ali več, prilagajanje odmerka ni potrebno.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Scemblix pri pediatričnih bolnikih, starih do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Scemblix je namenjeno peroralni uporabi. Filmsko obložene tablete je treba pogoltniti cele skupaj s kozarcem vode. Tablet se ne sme lomiti, drobiti ali žvečiti.

Tablete je treba zaužiti peroralno brez hrane. Uživanju hrane se je treba izogibati najmanj 2 uri pred zaužitjem askiminiba in 1 uro po njem (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Mielosupresija

Pri bolnikih, ki so jemali askiminib, je prišlo do trombocitopenije, nevtropenije in anemije. Poročali so o hudi obliki (po kriterijih NCI CTCAE stopnje 3 ali 4) trombocitopenije in nevtropenije v času zdravljenja z askiminibom (glejte poglavje 4.8). Mielosupresija je bila večinoma reverzibilna in jo je bilo mogoče obvladati z začasno prekinitvijo zdravljenja. Bolnikom je treba določati celotno krvno sliko enkrat na dva tedna v prvih 3 mesecih zdravljenja, nato pa enkrat na mesec ali v skladu s kliničnimi indikacijami. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov mielosupresije.

Na osnovi izraženosti trombocitopenije in/ali nevtropenije je treba odmerjanje začasno prekiniti, znižati ali dokončno ukiniti, kot je navedeno v preglednici 1 (glejte poglavje 4.2).

Toksično delovanje na trebušno slinavko

Pri bolnikih, ki so jemali askiminib, je prišlo do pankreatitisa in asimptomatskih zvišanj vrednosti lipaze in amilaze v serumu, vključno s hudimi reakcijami (glejte poglavje 4.8).

V času zdravljenja z askiminibom je treba bolniku pregledovati vrednosti lipaze in amilaze v serumu enkrat na mesec ali v skladu s kliničnimi indikacijami. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov toksičnega delovanja na trebušno slinavko. Pogostejši pregledi so potrebni pri bolnikih z anamnezo pankreatitisa. Če so ob zvišanih vrednostih lipaze in amilaze v serumu prisotni tudi abdominalni simptomi, je treba zdravljenje začasno prekiniti in razmisliti o ustreznih diagnostičnih preiskavah za izključitev pankreatitisa (glejte poglavje 4.2).

Na osnovi obsega zvišanih vrednosti lipaze in amilaze v serumu je treba odmerjanje začasno prekiniti, znižati ali dokončno ukiniti, kot je navedeno v preglednici 1 (glejte poglavje 4.2).

Podaljšanje intervala QT

Pri bolnikih, ki so jemali askiminib, je prišlo do podaljšanja intervala QT (glejte poglavje 4.8).

Elektrokardiogram je priporočljivo posneti pred začetkom zdravljenja z askiminibom, med zdravljenjem pa ga je treba spremljati v skladu s kliničnimi indikacijami. Pred odmerjanjem askiminiba je treba korigirati hipokaliemijo in hipomagneziemijo, med zdravljenjem pa vrednosti spremljati v skladu s kliničnimi indikacijami.

Previdnost je potrebna pri odmerjanju askiminiba sočasno z zdravili, za katera je znano, da povečujejo tveganje za razvoj *torsades de pointes* (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Hipertenzija

Hipertenzija, vključno s hudo hipertenzijo se je pojavila pri bolnikih, ki so jemali askiminib, (glejte poglavje 4.8).

Med zdravljenjem z askiminibom je treba hipertenzijo in druge srčno-žilne dejavnike tveganja redno spremljati in obvladovati z običajnimi zdravili.

Reaktivacija hepatitisa B

Pri bolnikih, ki so kronični prenašalci tega virusa, je prišlo do reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV) po prejemu drugih zaviralcev BCR::ABL1 tirozin kinaze. Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z askiminibom testirati glede okužbe z virusom hepatitisa B. Prenasalce virusa hepatitisa B, pri katerih je potrebno zdravljenje z askiminibom, je treba med zdravljenjem in nekaj mesecev po njegovem zaključku skrbno spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe z virusom hepatitisa B.

Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, za katera je znano, da povečujejo tveganje za razvoj *torsades de pointes*

Previdnost je potrebna pri sočasnem odmerjanju askiminiba in zdravil, za katera je znano, da povečujejo tveganje za razvoj *torsades de pointes*, kar med drugim vključuje bepridil, klorokin, klaritromicin, halofantrin, haloperidol, metadon, moksifloksacin in pimozid (glejte poglavje 5.1).

Zdravila, ki lahko znižajo koncentracijo askiminiba v plazmi

Močni induktorji CYP3A4

Pri zdravih osebah, ki so prejele enkratni odmerek askiminiba 40 mg, je sočasno odmerjanje močnega induktorja CYP3A4 (rifampicina) zmanjšalo AUC_{inf} askiminiba za 15 % in zvišalo C_{max} askiminiba za 9 %.

Previdnost je potrebna pri sočasnem odmerjanju askiminiba in močnih induktorjev CYP3A4, kar med drugim vključuje karbamazepin, fenobarbital, fenitoin in šentjanževko (*Hypericum perforatum*), ki lahko zmanjšajo učinkovitost askiminiba.

Zdravila, pri katerih askiminib lahko vpliva na sistemsko koncentracijo

Substrati CYP3A4 z nizkim terapevtskim indeksom

Pri zdravih osebah, ki so prejemale askiminib 40 mg dvakrat na dan, je sočasno odmerjanje askiminiba s substratom CYP3A4 (midazolamom) povečalo AUC_{inf} midazolama za 28 % in zvišalo C_{max} midazolama za 11 %.

Previdnost je potrebna pri sočasnem odmerjanju askiminiba in substratov CYP3A4, za katere je znano, da imajo nizek terapevtski indeks, kar med drugim vključuje substrate CYP3A4 fentamil, alfentamil, dihidroergotamin in ergotamin (glejte poglavje 5.2). Prilagajanje odmerkov askiminiba ni potrebno.

Substrati CYP2C9

Pri zdravih osebah, ki so prejemale askiminib 40 mg dvakrat na dan, je sočasno odmerjanje askiminiba s substratom CYP2C9 (varfarinom) povečalo AUC_{inf} S-varfarina za 41 % in zvišalo C_{max} S-varfarina za 8 %.

Previdnost je potrebna pri sočasnem odmerjanju askiminiba in substratov CYP2C9, za katere je znano, da imajo nizek terapevtski indeks, kar med drugim vključuje fenitoin in varfarin (glejte poglavje 5.2). Prilagajanje odmerkov askiminiba ni potrebno.

Substrati OATP1B ali BCRP ali substrati obeh prenašalcev

Po podatkih farmakokinetičnega modeliranja na fiziološki osnovi (PBPK - physiologically based pharmacokinetic modelling) je potrebna previdnost pri sočasni uporabi askiminiba s substrati polipeptidnega prenašalca organskih anionov (OATP1B - organic anion transporting polypeptide 1B), proteina odpornosti proti raku dojke (BCRP - breast cancer resistant protein) ali obeh prenašalcev, kar med drugim vključuje sulfasalazin, metotreksat, pravastatin, atorvastatin, pitavastatin, rosuvastatin in simvastatin. Kliničnih študij medsebojnega delovanja zdravil niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Pri ženskah v rodni dobi je treba preveriti status nosečnosti pred začetkom zdravljenja z askiminibom.

Spolno aktivne ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo (metode z možnostjo za neželjeno nosečnost manj kot 1 %) v času zdravljenja z askiminibom in še najmanj 3 dni po zaključku zdravljenja.

Nosečnost

Podatkov o uporabi askiminiba pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Askiminiba ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Bolnice je treba opozoriti, da je askiminib lahko nevaren za plod, če ga bolnica jemlje v času nosečnosti ali če zanosi v času jemanja askiminiba.

Dojenje

Ni znano, ali se askiminib/presnovki izločajo v materino mleko. O učinkih askiminiba na dojenega novorojenca/otroka oziroma o vplivu askiminiba na nastajanje mleka ni podatkov. Zaradi možnosti za pojav resnih neželenih učinkov pri dojenih novorojencih/otrocih je treba z dojenjem prekiniti za čas zdravljenja in še najmanj 3 dni po zaključku zdravljenja z askiminibom.

Plodnost

Na voljo ni nobenih podatkov o vplivu askiminiba na plodnost pri ljudeh. V raziskavah vpliva na plodnost pri podganah askiminib ni vplival na sposobnost razmnoževanja pri podganjih samcih in samicah, so pa opažali neželene učinke na gibljivost in število semenčic pri podganah pri odmerjanju 200 mg/kg/dan (glejte poglavje 5.3). Pomen tega opažanja za človeka ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Askiminib nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Kljub temu velja priporočilo, da bolniki, pri katerih prihaja do omotičnosti, utrujenosti ali drugih neželenih učinkov, ki bi lahko vplivali na sposobnost varne vožnje ali upravljanje strojev (glejte poglavje 4.8), ne smejo opravljati teh dejavnosti, dokler neželeni učinki vztrajajo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti

Najpogostejši neželeni učinki katerekoli stopnje (s pogostnostjo ≥ 20 %) pri bolnikih, ki so prejeli askiminib, so bili mišično-skeletne bolečine (37,1 %), okužba zgornjih dihal (28,1 %), trombocitopenija (27,5 %), utrujenost (27,2 %), glavobol (24,2 %), artralgijska bolečina (21,6 %), zvišane vrednosti pankreatičnih encimov (21,3 %), bolečine v trebuhu (21,3 %), diareja (20,5 %) in navzea (20,2 %).

Najpogostejši neželeni učinki stopnje ≥ 3 (s pogostnostjo ≥ 5 %) pri bolnikih, ki so prejeli askiminib, so bili trombocitopenija (18,5 %), nevtropenija (15,7 %), zvišane vrednosti pankreatičnih encimov (12,4 %), hipertenzija (8,7 %) in anemija (5,3 %).

Resni neželeni učinki so se razvili pri 12,4 % bolnikov, ki so prejeli askiminib. Najpogostejši resni neželeni učinki (s pogostnostjo ≥ 1 %) so bili plevralni izliv (2,5 %), okužbe spodnjih dihal (2,2 %), trombocitopenija (1,7 %), zvišana telesna temperatura (1,4 %), pankreatitis (1,1 %), nekardialna bolečina v prsnem košu (1,1 %) in bruhanje (1,1 %).

Tabelaričen pregled neželenih učinkov

Celoten varnostni profil askiminiba so ocenjevali pri 356 bolnikih s kronično mieloidno levkemijo s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph+ KML) v kronični fazi ali v pospešeni fazi v ključni študiji A2301 faze III (študija ASCEMBL) in v študiji X2101 faze I. V študiji ASCEMBL so bolniki prejeli askiminib v monoterapiji z odmerjanjem 40 mg dvakrat na dan. V študiji X2101 so bolniki prejeli askiminib v monoterapiji z odmerjanjem od 10 do 200 mg dvakrat na dan in od 80 do 200 mg enkrat na dan. V združeni zbirki podatkov je bilo mediano trajanje izpostavljenosti askiminibu 116 tednov (od 0,1 do 342 tednov).

Neželeni učinki iz kliničnih študij (preglednica 2) so navedeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA. V vsaki skupini po organskem sistemu so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni najprej. V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pri tem ustrezna kategorija pogostnosti posameznega neželenega učinka temelji na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$).

Preglednica 2 Neželeni učinki, ki so jih opazali v kliničnih študijah z askiminibom

Organski sistem	Kategorija pogostosti	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	okužba zgornjih dihal ¹
	pogosti	okužba spodnjih dihal ² , influenza
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	trombocitopenija ³ , nevtropenija ⁴ , anemija ⁵
	občasni	febrilna nevtropenija
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	dislipidemija ⁶
	pogosti	zmanjšan apetit, hiperglikemija
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol, omotičnost
Očesne bolezni	pogosti	suho oko, zamegljen vid
Srčne bolezni	pogosti	palpitacije
Žilne bolezni	zelo pogosti	hipertenzija ⁷
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	kašelj
	pogosti	plevralni izliv, dispneja, nekardialna bolečina v prsnem košu
Bolezni prebavil	zelo pogosti	zvišane vrednosti pankreatičnih encimov ⁸ , bruhanje, diareja, navzea, bolečine v trebuhu ⁹
	pogosti	pankreatitis ¹⁰
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo pogosti	zvišane vrednosti jetrnih encimov ¹¹
	pogosti	zvišana vrednost bilirubina v krvi ¹²
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj ¹³
	pogosti	urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mišično-skeletna bolečina ¹⁴ , artralgijska
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	utrujenost ¹⁵ , srbenje
	pogosti	pireksija ¹⁶ , edemi ¹⁷
Preiskave	pogosti	zvišana vrednost kreatin kinaze v krvi
	občasni	podaljšan interval QT na elektrokardiogramu

¹ Okužba zgornjih dihal vključuje: okužbo zgornjih dihal, nazofaringitis, faringitis in rinitis.

² Okužba spodnjih dihal vključuje: pljučnico, bronhitis in traheobronhitis.

³ Trombocitopenija vključuje: trombocitopenijo in znižano število trombocitov.

⁴ Nevtropenija vključuje: nevtropenijo in znižano število nevtrofilcev.

⁵ Anemija vključuje: anemijo, znižano vrednost hemoglobina in normocitno anemijo.

⁶ Dislipidemija vključuje: hipertrigliceridemijo, zvišano vrednost holesterola v krvi, hiperholesterolemijo, zvišane vrednosti trigliceridov v krvi, hiperlipidemijo in dislipidemijo.

⁷ Hipertenzija vključuje: hipertenzijo in zvišan krvni tlak.

⁸ Zvišane vrednosti pankreatičnih encimov vključujejo: zvišano vrednost lipaze, zvišano vrednost amilaze in hiperlipazemijo.

⁹ Bolečine v trebuhu vključujejo: bolečine v trebuhu in bolečine v zgornjem delu trebuha.

¹⁰ Pankreatitis vključuje: pankreatitis in akutni pankreatitis.

¹¹ Zvišane vrednosti jetrnih encimov vključujejo: zvišano vrednost alanin aminotransferaze, zvišano vrednost aspartat aminotransferaze, zvišano vrednost gama-glutamilttransferaze in zvišano vrednost aminotransferaz.

¹² Zvišana vrednost bilirubina v krvi vključuje: zvišano vrednost bilirubina v krvi, zvišano vrednost konjugiranega bilirubina in hiperbilirubinemijo.

¹³ Izpuščaj vključuje: izpuščaj in makulopapulozen izpuščaj.

¹⁴ Mišično-skeletne bolečine vključujejo: bolečine v okončini, bolečine v hrbtu, mialgijo, bolečine v kosteh, mišično-skeletne bolečine, bolečine v vratu, mišično-skeletne bolečine v prsnem košu in mišično-skeletno nelagodje.

¹⁵ Utrujenost vključuje: utrujenost in astenijo.

¹⁶ Pireksija vključuje: pireksijo in zvišano telesno temperaturo.

¹⁷ Edemi vključujejo: edeme in periferne edeme.

Opis izbranih neželenih učinkov

Mielosupresija

Do trombocitopenije je prišlo pri 27,5 % bolnikov, ki so prejeli askiminib, pri čemer je do reakcije stopnje 3 prišlo pri 6,7 % bolnikov in do reakcije stopnje 4 pri 11,8 % bolnikov. Pri bolnikih s trombocitopenijo stopnje ≥ 3 je bil mediani čas do prvega pojava reakcije 6 tednov (od 0,14 do 64 tednov), pri čemer je bilo mediano trajanje katerekoli reakcije 1,71 tedna (95-odstotni IZ: od 1,43 do 2 tedna). Med bolniki, ki so prejeli askiminib, sta 2 % dokončno prekinila zdravljenje zaradi trombocitopenije, začasno pa je zdravljenje z askiminibom zaradi neželenih učinkov prekinilo 12,6 % bolnikov.

Do nevtropenije je prišlo pri 19,4 % bolnikov, ki so prejeli askiminib, pri čemer je do reakcije stopnje 3 prišlo pri 7,3 % bolnikov in do reakcije stopnje 4 pri 8,4 % bolnikov. Pri bolnikih z nevtropenijo stopnje ≥ 3 je bil mediani čas do prvega pojava reakcije 6 tednov (od 0,14 do 180 tednov), pri čemer je bilo mediano trajanje katerekoli reakcije 1,79 tedna (95-odstotni IZ: od 1,29 do 2 tedna). Med bolniki, ki so prejeli askiminib, jih je 1,1 % dokončno prekinilo zdravljenje zaradi nevtropenije, začasno pa je zdravljenje z askiminibom zaradi neželenih učinkov prekinilo 9,6 % teh bolnikov.

Do anemije je prišlo pri 12,9 % bolnikov, ki so prejeli askiminib, pri čemer je do reakcije stopnje 3 prišlo pri 5,3 % bolnikov. Pri bolnikih z anemijo stopnje ≥ 3 je bil mediani čas do prvega pojava reakcije 30 tednov (od 0,4 do 207 tednov), pri čemer je bilo mediano trajanje katerekoli reakcije 0,9 tedna (95-odstotni IZ: od 0,43 do 2,14 tedna). Zaradi neželenih učinkov je zdravljenje z askiminibom začasno prekinilo 0,6 % bolnikov.

Toksično delovanje na trebušno slinavko

Do pankreatitisa je prišlo pri 2,5 % bolnikov, ki so prejeli askiminib, pri čemer je do reakcije stopnje 3 prišlo pri 1,1 % bolnikov. Do vseh teh reakcij je prišlo v študiji faze I (X2101). Med bolniki, ki so prejeli askiminib, jih je 0,6 % dokončno prekinilo zdravljenje zaradi pankreatitisa, začasno pa je zdravljenje z askiminibom zaradi neželenih učinkov prekinilo 1,1 % bolnikov. Do asimptomatskih zvišanj vrednosti lipaze in amilaze v serumu je prišlo pri 21,3 % bolnikov, ki so prejeli askiminib, pri čemer je do reakcije stopnje 3 prišlo pri 10,1 % bolnikov in do reakcije stopnje 4 pri 2,2 % bolnikov. Med bolniki z zvišanjem vrednosti pankreatičnih encimov sta 2,2 % zaradi neželenih učinkov dokončno prekinila zdravljenje z askiminibom.

Podaljšanje intervala QT

Do podaljšanja intervala QT na elektrokardiogramu je prišlo pri 0,8 % bolnikov, ki so prejeli askiminib. V klinični študiji ASCSEMBL je pri enem bolniku prišlo do podaljšanja intervala QTcF na več kot 500 milisekund (ms), pri čemer se je interval QTcF podaljšal za več kot 60 ms od izhodiščne vrednosti, pri enem bolniku pa je prišlo do podaljšanja intervala QTcF s podaljšanjem za več kot 60 ms od izhodiščne vrednosti.

Hipertenzija

Do hipertenzije je prišlo pri 18,5 % bolnikov, ki so prejeli askiminib, pri čemer je do reakcije stopnje 3 prišlo pri 8,4 % bolnikov in do reakcije stopnje 4 pri 0,3 % bolnikov. Pri bolnikih s hipertenzijo stopnje ≥ 3 je bil mediani čas do prvega pojava reakcije 14 tednov (od 0,1 do 156 tednov). Zaradi neželenih učinkov je zdravljenje z askiminibom začasno prekinilo 0,8 % bolnikov.

Laboratorijske nenormalne vrednosti

Do znižanja vrednosti fosfatov kot laboratorijske nenormalne vrednosti je prišlo pri 17,9 % (vseh stopenj) oziroma pri 6,4 % (stopnje 3/4) od 156 bolnikov, ki so prejeli askiminib 40 mg dvakrat na dan.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah so preiskovancem dajali askiminib v odmerkih do 280 mg dvakrat na dan brez znakov povečane toksičnosti.

V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba uvesti splošne podporne ukrepe in simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci protein kinaz, oznaka ATC: L01EA06

Mehanizem delovanja

Askiminib je močan zaviralec ABL/BCR::ABL1 tirozin kinaze. Askiminib zmanjšuje ABL1-kinazno aktivnost fuzijskega proteina BCR::ABL1, ker deluje specifično na ABL miristoilni žep (*ABL myristoyl pocket*).

Farmakodinamični učinki

In vitro askiminib zavira tirozin kinazno aktivnost ABL1 pri povprečnih vrednostih IC_{50} pod 3 nmol/l. V rakavih celicah, odvzetih bolniku, je askiminib specifično zaviral proliferacijo celic, ki so vsebovale gen BCR::ABL1, pri vrednostih IC_{50} med 1 in 25 nmol/l. Pri celicah, ki so preoblikovane za izražanje bodisi divjega tipa ali T315I mutirane oblike BCR::ABL1, askiminib zavira razmnoževanje celic pri povprečnih vrednostih IC_{50} $0,61 \pm 0,21$ oziroma $7,64 \pm 3,22$ nmol/l.

V mišjih modelih ksenotransplantata kronične mieloične levkemije je askiminib v odvisnosti od velikosti odmerka zaviral rast tumorjev, ki so vsebovali bodisi divji tip ali T315I mutirano obliko BCR::ABL1, pri čemer so regresijo tumorja opažali pri odmerkih več kot 7,5 mg/kg oziroma 30 mg/kg dvakrat na dan.

Elektrofiziologija srca

Zdravljenje z askiminibom je povezano s podaljšanjem intervala QT v odvisnosti od obsega izpostavljenosti zdravilu.

Korelacijo med koncentracijo askiminiba in ocenjeno povprečno spremembo trajanja intervala QT po metodi s korekcijo Fridericia od izhodiščne vrednosti ($\Delta QTcF$) so ovrednotili pri 239 bolnikih s kronično mieloično levkemijo s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph+ KML) ali z akutno limfoblastno levkemijo s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph+ ALL), ki so prejeli askiminib v odmerkih od 10 do 280 mg dvakrat na dan in od 80 do 200 mg enkrat na dan. Ocenjena povprečna vrednost $\Delta QTcF$ je znašala 3,35 ms (zgornja meja 90-odstotnega IZ: 4,43 ms) za odmerjanje askiminiba 40 mg dvakrat na dan. Glejte poglavje 4.4.

Klinična učinkovitost in varnost

Kronična mieloična levkemija s prisotnim kromosomom Philadelphia v kronični fazi (Ph+ CML-CP)

Klinično učinkovitost in varnost askiminiba pri zdravljenju bolnikov z mieloično levkemijo s prisotnim kromosomom Philadelphia v kronični fazi (Ph+ CML-CP) po neuspešnem zdravljenju ali neprenašanju dveh ali več zaviralcev tirozin kinaze so ocenjevali v multicentrični randomizirani aktivno kontrolirani in odprti študiji ASCEMBL faze III. Rezistenca na zadnji prejeti zaviralec tirozin kinaze je bila opredeljena s katerikoli od naslednjih pogojev: neuspeh pri doseganju bodisi hematološkega ali citogenetičnega odziva po 3 mesecih; BCR::ABL1 IS (po mednarodni lestvici, international scale) >10 % po 6 mesecih ali kasneje; odstotek Ph+ metafaz >65 % po 6 mesecih ali >35 % po 12 mesecih ali kasneje; izguba popolnega hematološkega odziva (CHR - complete haematological response), delnega citogenetičnega odziva (PCyR - partial cytogenetic response), popolnega citogenetičnega odziva (CCyR - complete cytogenetic response) ali glavnega molekularnega odziva (MMR - major molecular response) ne glede na to, kdaj do izgube pride, pojav novih mutacij BCR::ABL1, ki lahko povzročijo rezistenco na študijsko zdravilo, ali klonaska evolucija glede Ph+ metafaz ne glede na to, kdaj do nje pride. Neprenašanje zadnjega prejetega zaviralca tirozin kinaze je bilo opredeljeno kot nehematološka toksičnost, ki se ne odzove na optimalno zdravljenje, ali kot hematološka toksičnost, ki se ponovi po znižanju odmerka na najnižji priporočeni odmerek.

V tej študiji so skupno 233 bolnikov stratificirali glede na status glavnega citogenetičnega odziva (MCyR - major cytogenetic response) ob izhodišču in jih v razmerju 2:1 randomizirali na prejetje bodisi askiminiba 40 mg dvakrat na dan (N=157) ali bosutiniba 500 mg enkrat na dan (N=76). V študijo ASCEMBL niso vključili bolnikov, ki niso imeli izvida glede prisotnosti mutacije T315I in/ali V299L, pridobljenega kadarkoli pred vstopom v študijo. Bolniki so z zdravljenjem nadaljevali, dokler ni prišlo do nesprejemljive toksičnosti ali neuspeha zdravljenja.

Med bolniki s kronično mieloično levkemijo s prisotnim kromosomom Philadelphia v kronični fazi (Ph+ CML-CP) je bilo 51,5 % žensk in 48,5 % moških, mediana starost je bila 52 let (od 19 do 83 let). Od 233 bolnikov jih je bilo 18,9 % starih 65 let ali več, 2,6 % pa jih je bilo starih 75 let ali več. Bolniki so bili bele (74,7 %), azijske (14,2 %) ali črne rase (4,3 %). Od 233 bolnikov jih je imelo 80,7 % oceno stanja splošne zmogljivosti po lestvici ECOG (Eastern cooperative oncology group) 0, 18 % pa jih je imelo oceno ECOG 1. Dve liniji zaviralcev tirozin kinaze je predhodno prejemale 48,1 % bolnikov, tri linije 31,3 % bolnikov, štiri linije 14,6 % bolnikov in pet linij 6 % bolnikov.

Pri bolnikih, ki so prejeli askiminib, je bilo mediano trajanje randomiziranega zdravljenja 103 tedne (od 0,1 do 201 tedna), pri bolnikih, ki so prejeli bosutinib, pa 31 tednov (od 1 do 188 tednov).

Rezultati

Primarni cilj opazovanja v študiji je bila stopnja odziva MMR po 24 tednih, ključni sekundarni cilj opazovanja pa je bila stopnja odziva MMR po 96 tednih. Glavni molekularni odziv (MMR) je bil opredeljen kot razmerje BCR::ABL1 IS $\leq 0,1$ %. Druga sekundarna cilja opazovanja sta bila odziva CCyR po 24 in po 96 tednih, opredeljena pa sta bila kot stanje brez metafaz s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph+ metafaz) v kostnem mozgu pri pregledu najmanj 20 metafaz.

Pomembni izidi za oceno učinkovitosti v študiji ASCEMBL so podani v preglednici 3.

Preglednica 3 Rezultati za oceno učinkovitosti pri bolnikih, ki so prejeli dva ali več zaviralcev tirozin kinaze (študija ASCSEMBL)

	askiminib 40 mg dvakrat na dan	bosutinib 500 mg enkrat na dan	razlika (95-odstotni IZ)¹	vrednost p
stopnja odziva MMR, % (95-odstotni IZ) po 24 tednih	N=157 25,48 (18,87; 33,04)	N=76 13,16 (6,49; 22,87)	12,24 (2,19; 22,30)	0,029 ²
stopnja odziva MMR, % (95-odstotni IZ) po 96 tednih	37,58 (29,99; 45,65)	15,79 (8,43; 25,96)	21,74 (10,53; 32,95)	0,001 ²
stopnja odziva CCyR, % (95-odstotni IZ) po 24 tednih	N=103³ 40,78 (31,20; 50,90)	N=62³ 24,19 (14,22; 36,74)	17,30 (3,62; 30,99)	ni bila formalno testirana
stopnja odziva CCyR, % (95-odstotni IZ) po 96 tednih	39,81 (30,29; 49,92)	16,13 (8,02; 27,67)	23,87 (10,3; 37,43)	ni bila formalno testirana

¹ po prilagajanju na status glavnega citogenetičnega odziva ob izhodišču
² Cochran-Mantel-Haenszel dvostranski test podatkov s stratifikacijo glede na izhodiščni status glavnega citogenetičnega odziva
³ analiza odziva CCyR na podatkih bolnikov, ki ob izhodišču niso imeli odziva CCyR

Statistično značilnost so po protokolu formalno testirali samo pri primarnem in ključnih sekundarnih ciljnih opazovanja.

V študiji ASCSEMBL so ob izhodišču odkrili eno ali več mutacij BCR::ABL1 pri 12,7 % bolnikov, ki so prejeli askiminib, in pri 13,2 % bolnikov, ki so prejeli bosutinib. Pri bolnikih, ki so prejeli askiminib, so odziv MMR po 24 tednih opažali pri 35,3 % bolnikov s katero od mutacij BCR::ABL1 ob izhodišču in pri 24,8 % teh bolnikov brez mutacije BCR::ABL1 ob izhodišču. Pri bolnikih, ki so prejeli bosutinib, so odziv MMR po 24 tednih opažali pri 25 % bolnikov s katero od mutacij ob izhodišču in pri 11,1 % teh bolnikov brez mutacije ob izhodišču. Stopnje odziva MMR po 24 tednih pri bolnikih, pri katerih je randomizirano zdravljenje predstavljalo tretjo, četrto ali peto linijo zaviralcev tirozin kinaze, so bile pri bolnikih, ki so prejeli askiminib, 29,3 %, 25 % oziroma 16,1 %, pri bolnikih, ki so prejeli bosutinib, pa 20 %, 13,8 % oziroma 0 %.

Kaplan-Meierjeva ocena deleža bolnikov, ki so prejeli askiminib in ohranili odziv MMR najmanj 72 tednov, je bila 96,7 % (95-odstotni IZ: 87,4; 99,2).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Scemblix za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju kronične mieloične levkemije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Askiminib se absorbira hitro in doseže mediano vrednost najvišje koncentracije v plazmi (T_{max}) 2 do 3 ure po peroralnem odmerjanju neodvisno od velikosti odmerka. Po odmerjanju askiminiba 40 mg dvakrat na dan je v stanju dinamičnega ravnovesja geometrično povprečje (geoCV%) C_{max} 793 ng/ml (49 %), AUC_{0-24} pa 5.262 ng*h/ml (48 %). Po podatkih modelov PBPK je predvidena absorpcija askiminiba približno 100 %, biološka razpoložljivost pa približno 73 %.

Sočasno odmerjanje peroralnih zdravil, ki kot pomožno snov vsebujejo hidroksipropil- β -ciklodekstrin, lahko zmanjša biološko razpoložljivost askiminiba. Pri zdravih osebah je sočasno odmerjanje večkratnih odmerkov peroralne raztopine itrakonazola, ki je vsebovala hidroksipropil- β -ciklodekstrin v skupni količini 8 g na odmerek, skupaj s 40-miligramskim odmerkom askiminiba zmanjšalo AUC_{inf} askiminiba za 40,2 %.

Vpliv hrane

Uživanje hrane zmanjša biološko uporabnost askiminiba, pri čemer ima obrok z visoko vsebnostjo maščob večji vpliv na farmakokinetiko askiminiba kot obrok z nizko vsebnostjo maščob. V primerjavi z zaužitjem zdravila na tešče se po zaužitju z obrokom z visoko vsebnostjo maščob AUC askiminiba zmanjša za 62,3 %, po zaužitju z obrokom z nizko vsebnostjo maščob pa za 30 % (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Po podatkih populacijske farmakokinetične analize je navidezni volumen porazdelitve askiminiba v stanju dinamičnega ravnovesja 111 litrov. Askiminib se pretežno porazdeli v plazmi, pri čemer je povprečje razmerja koncentracij v krvi in plazmi 0,58, in sicer po podatkih *in vitro* neodvisno od velikosti odmerka. Askiminib se v 97,3 % veže na humane plazemske proteine neodvisno od velikosti odmerka.

Biotransformacija

Askiminib se presnavlja predvsem z oksidacijo, posredovano s CYP3A4, ter glukuronidacijo, posredovano z UGT2B7 in UGT2B17. Askiminib je poglavitna oblika v obtoku v plazmi (92,7 % danega odmerka).

Izločanje

Askiminib se večinoma izloča z blatom, v majhnem obsegu se izloča skozi ledvice. Pri zdravih osebah so po peroralnem odmerjanju enkratnega odmerka 80 mg s [^{14}C] označenega askiminiba v blatu prestregli 80 %, v urinu pa 11 % danega odmerka. Izločanje nespremenjenega askiminiba z blatom znaša 56,7 % danega odmerka.

Askiminib se izloča z žolčem s posredovanjem proteina odpornosti proti raku dojke (BCRP - breast cancer resistant protein).

Po podatkih populacijske farmakokinetične analize je celotni očistek (CL/F) peroralno danega askiminiba 40 mg dvakrat na dan 6,31 l/uro. Razpolovni čas izločanja askiminiba po odmerjanju 40 mg dvakrat na dan je med 7 in 15 ur.

Linearnost/nelinearnost

Pri askiminibu se izpostavljenost (AUC in C_{max}) v stanju dinamičnega ravnovesja povečuje nekoliko bolj kot sorazmerno z velikostjo odmerka v okviru odmerjanja 10 do 200 mg enkrat ali dvakrat na dan.

Geometrično povprečje razmerja kopičenja je približno 2-kratno. Stanje dinamičnega ravnovesja se vzpostavi v prvih 3 dneh odmerjanja 40 mg dvakrat na dan.

In vitro vrednotenje potenciala za medsebojno delovanje zdravil

Presnova askiminiba poteka po več poteh, med drugim z encimi CYP3A4, UGT2B7 in UGT2B17, izločanje z žolčem pa s pomočjo prenašalca BCRP. Zdravila, ki zavirajo ali inducirajo presnovne poti s CYP3A4, UGT ali BCRP, lahko vplivajo na izpostavljenost askiminibu.

Encimi CYP450 in UGT

Askiminib *in vitro* reverzibilno zavira CYP3A4/5, CYP2C9 in UGT1A1 pri plazemskih koncentracijah, do katerih pride pri odmerjanju 40 mg dvakrat na dan. Askiminib lahko poveča izpostavljenost učinkovinam, ki so substrati encimov CYP3A4/5 in CYP2C9 (glejte poglavje 4.5).

Prenašalci

Askiminib je substrat BCRP in P-glikoproteina (P-gp).

Askiminib zavira BCRP z vrednostjo konstante inhibicije K_i 24 $\mu\text{mol/l}$, P-glikoprotein z vrednostjo K_i 22 $\mu\text{mol/l}$ in OATP1B z vrednostjo K_i 2 $\mu\text{mol/l}$. Po podatkih modelov PBPB lahko askiminib poveča izpostavljenost učinkovinam, ki so substrati navedenih prenašalcev.

Posebne skupine bolnikov

Spol, rasa in telesna masa

Spol, rasa in telesna masa ne vplivajo na sistemsko izpostavljenost askiminibu v klinično pomembnem obsegu.

Okvara ledvic

Opravili so posebno študijo okvare ledvic, v katero je bilo vključenih 6 preiskovancev z normalno ledvično funkcijo (z absolutno hitrostjo glomerulne filtracije, absolute glomerular filtration rate [aGFR] ≥ 90 ml/min) in 8 preiskovancev s hudo okvaro ledvic, ki niso potrebovali dialize (aGFR 15 do < 30 ml/min). Po peroralnem odmerjanju enkratnega odmerka 40 mg askiminiba je bila pri preiskovancih s hudo okvaro ledvic AUC_{inf} askiminiba 56 % večja, C_{max} pa 8 % višja kot pri preiskovancih z normalno ledvično funkcijo (glejte poglavje 4.2). Modeli populacijske farmakokinetike kažejo, da je pri preiskovancih z blago do zmerno okvaro ledvic mediana vrednost AUC_{0-24h} askiminiba v stanju dinamičnega ravnovesja za 11,5 % večja kot pri preiskovancih z normalno ledvično funkcijo.

Okvara jeter

Opravili so posebno študijo okvare jeter, v katero je bilo vključenih 8 preiskovancev, ki so imeli bodisi normalno jetrno funkcijo, blago okvaro jeter (Child-Pugh stopnje A z oceno 5-6), zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnje B z oceno 7-9) ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C z oceno 10-15). Po peroralnem odmerjanju enkratnega odmerka 40 mg askiminiba je bila pri preiskovancih z blago, zmerno oziroma hudo okvaro jeter AUC_{inf} askiminiba za 22 %, 3 % oziroma 66 % večja kot pri preiskovancih z normalno jetrno funkcijo (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Farmakološka varnost

V *in vivo* študijah varnosti uporabe za srce, ki so jo izvajali na psih, so opazili zmerno izražene učinke na srce in žilje (povečan srčni utrip, znižan sistolični krvni tlak, znižan srednji arterijski tlak in znižan pulzni arterijski tlak), pri verjetno 12-krat večji izpostavljenosti (AUC) od tiste, ki so jo dosegli pri bolnikih s priporočenim odmerjanjem 40 mg dvakrat na dan.

Toksičnost pri ponavljajočih se odmerkih

Neželene učinke na trebušno slinavko (zvišane vrednosti amilaze in lipaze v serumu, okvare acinarnih celic) so opazili pri psih pri izpostavljenosti (AUC), manjši od tiste, ki so jo dosegli pri bolnikih s priporočenim odmerjanjem 40 mg dvakrat na dan. Opazili so trend izboljševanja stanja.

Pri podganah, psih in opicah so opažali zvišane vrednosti jetrnih encimov in/ali bilirubina. Pri podganah in opicah so opažali histopatološke spremembe v jetrih (centrolobularno hepatocelularno hipertrofijo, blago hiperplazijo žolčnih vodov, povečan obseg nekroze posameznih hepatocitov in difuzno hepatocelularno hipertrofijo). Do sprememb je prišlo pri izpostavljenosti (AUC), ki je bila pri podganah enaka, pri psih oziroma opicah pa 12- do 18-krat večja kot pri bolnikih, ki so prejeli priporočene odmerke 40 mg dvakrat na dan. Navedene spremembe so bile v celoti reverzibilne.

Učinki na hematopoetski sistem (zmanjšana celotna količina eritrocitov, povečana količina pigmenta v vranici ali kostnem mozgu in zvišano število retikulocitov) so bili skladni z blago in regenerativno ekstravaskularno hemolitično anemijo pri vseh živalskih vrstah. Do sprememb je prišlo pri izpostavljenosti (AUC), ki je bila pri podganah enaka, pri psih oziroma opicah pa 12- do 14-krat večja kot pri bolnikih, ki so prejeli priporočene odmerke 40 mg dvakrat na dan. Navedene spremembe so bile v celoti reverzibilne.

V dvanajstniku podgan je bila prisotna minimalna mukozna hipertrofija/hiperplazija (zadebelitev sluznice, pogosto s podaljšanjem resic) pri izpostavljenosti (AUC), ki je bila 30-krat večja kot pri bolnikih, ki so prejeli priporočene odmerke 40 mg dvakrat na dan. Navedena sprememba je bila v celoti reverzibilna.

Do minimalne ali blage hipertrofije nadledvične žleze in blago do zmerno zmanjšane vakuolizacije v snopičasti plasti (fascikulatni coni) je prišlo pri izpostavljenosti (AUC), ki je bila pri opicah enaka, pri podganah pa 19-krat večja kot pri bolnikih, ki so prejeli priporočene odmerke 40 mg dvakrat na dan. Navedene spremembe so bile v celoti reverzibilne.

Kancerogenost in mutagenost

Askiminib ni kazal potenciala za mutageno, klastogeno ali anevgenno delovanje niti *in vitro* niti *in vivo*.

V dvoletni študiji kancerogenosti pri podganah so opažali neneoplastične proliferativne spremembe v smislu hiperplazije ovarijskih Sertolijevih celic pri samicah pri odmerjanju 30 mg/kg/dan ali več. Pri odmerjanju najvišjega odmerka 66 mg/kg/dan so pri podganjih samicah opažali benigne tumorje Sertolijevih celic v jajčnikih. Pri podganjih samicah je pri odmerjanju 66 mg/kg/dan izpostavljenost askiminibu na osnovi AUC na splošno 8-krat večja kot pri bolnikih pri odmerjanju 40 mg dvakrat na dan.

Klinični pomen teh izsledkov zaenkrat ni znan.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih so pri brejih podganah in kuncih dokazali, da peroralno odmerjanje askiminiba v času organogeneze deluje embriotoksično, fetotoksično in teratogeno.

V študijah embriofetalnega razvoja so pri podganah opažali nekoliko povečano pojavljanje razvojnih nepravilnosti pri plodu (anasarko in srčne malformacije) ter povečano pojavljanje visceralnih in skeletnih različic. Pri kuncih so opažali povečano incidenco resorpcij, kar pomeni večjo embriofetalno umrljivost, in nizko incidenco srčnih malformacij, kar lahko kaže na teratogenost. Pri podganah je bila pri ravni brez opaznih škodljivih učinkov (NOAEL - no observed adverse effect level) 25 mg/kg/dan pri plodu izpostavljenost (AUC) enaka kot pri bolnikih, ki so prejeli priporočene odmerke 40 mg dvakrat na dan. Pri kuncih je bila pri ravni NOAEL 15 mg/kg/dan pri plodu izpostavljenost (AUC) enaka kot pri bolnikih, ki so prejeli priporočene odmerke 40 mg dvakrat na dan.

V študiji plodnosti pri podganah askiminib ni vplival na sposobnost razmnoževanja pri podganjih samcih in samicah. Blag vpliv na gibljivost in število semenčic so opažali pri odmerjanju 200 mg/kg/dan, kar verjetno pomeni izpostavljenost (AUC), ki je 19-krat večja kot pri bolnikih, ki so prejeli priporočene odmerke 40 mg dvakrat na dan.

Študije toksičnega vpliva na prenatalni in postnatalni razvoj niso opravili.

Fototoksičnost

Pri miših je askiminib v odvisnosti od velikosti odmerka deloval fototoksično z začetkom pri odmerjanju 200 mg/kg/dan. Pri ravni NOAEL 60 mg/kg/dan je bila izpostavljenost na osnovi C_{max} v plazmi 15-krat večja od izpostavljenosti pri bolnikih, ki so prejeli priporočene odmerke 40 mg dvakrat na dan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Scemblix 20 mg in 40 mg filmsko obložene tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460i)
hidroksipropilceluloza (E463)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
polivinil alkohol (E1203)
titanov dioksid (E171)
magnezijev stearat
smukec (E553b)
koloidni silicijev dioksid
lecitin (E322)
ksantanski gumi (E415)
rdeči železov oksid (E172)

Samo Scemblix 20 mg filmsko obložene tablete

rumeni železov oksid (E172)

Samo Scemblix 40 mg filmsko obložene tablete

črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Scemblix je na voljo v PCTFE/PVC/Alu pretisnih oмотih, ki vsebujejo 10 filmsko obloženih tablet.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranj:
Pakiranja vsebujejo 20 ali 60 filmsko obloženih tablet.

Zdravilo Scemblix 40 mg filmsko obložene tablete je na voljo tudi v skupnem pakiranju, ki vsebuje 180 (3 pakiranja po 60) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1670/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

25. avgust 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Scemblix 20 mg filmsko obložene tablete
askiminib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje askiminibijev klorid v količini, ki ustreza 20 mg askiminiba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

20 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1670/001	20 filmsko obloženih tablet 20 mg
EU/1/22/1670/002	60 filmsko obloženih tablet 20 mg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Scemblix 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Scemblix 20 mg tablete
askiminib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Scemblix 40 mg filmsko obložene tablete
askiminib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje askiminibijev klorid v količini, ki ustreza 40 mg askiminiba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

20 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1670/003	20 filmsko obloženih tablet 40 mg
EU/1/22/1670/004	60 filmsko obloženih tablet 40 mg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Scemblix 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Scemblix 40 mg filmsko obložene tablete
askiminib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje askiminibijev klorid v količini, ki ustreza 40 mg askiminiba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

Skupno pakiranje: 180 (3 x 60) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1670/005

180 (3 x 60) filmsko obloženih tablet po 40 mg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Scemblix 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Scemblix 40 mg filmsko obložene tablete
askiminib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje askiminibijev klorid v količini, ki ustreza 40 mg askiminiba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

60 filmsko obloženih tablet
Del skupnega pakiranja. Ni namenjeno izdajanju posamično.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1670/005

180 (3 x 60) filmsko obloženih tablet po 40 mg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Scemblix 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Scemblix 40 mg tablete
askiminib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Scemblix 20 mg filmsko obložene tablete Scemblix 40 mg filmsko obložene tablete askiminib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Scemblix in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Scemblix
3. Kako jemati zdravilo Scemblix
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Scemblix
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Scemblix in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Scemblix

Zdravilo Scemblix vsebuje učinkovino askiminib, ki sodi v skupino zdravil z imenom zaviralci protein kinaze.

Za kaj uporabljamo zdravilo Scemblix

Zdravilo Scemblix je zdravilo proti raku in ga uporabljamo za zdravljenje odraslih, ki imajo vrsto krvnega raka (levkemijo) z imenom kronična mieloična levkemija (KML) s prisotnim kromosomom Philadelphia v kronični fazi (Ph+ CML-CP). Zdravilo dajemo bolnikom, ki so bili predhodno zdravljeni z dvema ali več zdravili proti raku, ki jih imenujemo zaviralci tirozin kinaze.

Kako deluje zdravilo Scemblix

Pri Ph-pozitivni kronični mieloični levkemiji telo izdeluje veliko število nenormalnih levkocitov. Zdravilo Scemblix zavira delovanje beljakovine (BCR::ABL1), ki nastaja v teh nenormalnih levkocitih, in ustavi delitev in razmnoževanje teh celic.

Če imate kakršnakoli vprašanja glede tega, kako to zdravilo deluje ali zakaj so vam ga predpisali, se obrnite na svojega zdravnika ali farmacevta.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Scemblix

Ne jemljite zdravila Scemblix

- če ste alergični na askiminib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Scemblix se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če za vas velja karkoli od naslednjega:

- če imate ali ste imeli kdaj prej hude bolečine v zgornjem delu trebuha, do katerih lahko pride zaradi težav s trebušno slinavko (vnetje trebušne slinavke ali pankreatitis),
- če ste imeli kdaj prej ali imate zdaj prisotno okužbo z virusom hepatitisa B. Zdravilo Scemblix namreč lahko povzroči, da postane hepatitis B spet aktiven. Preden boste začeli z zdravljenjem, vas bo zdravnik natančno pregledal in preveril, ali imate znake te okužbe.

Če v času jemanja zdravila Scemblix opazite karkoli od naslednjega, takoj obvestite svojega zdravnika ali farmacevta:

- če opazate šibkost, spontane krvavitve, podplutbe ali pogoste okužbe z znaki, kot so zvišana telesna temperatura, mrazenje, vneto grlo ali žrelo in razjede na ustni sluznici. To so lahko znaki zmanjšane delovanja kostnega mozga, ki povzroči mielosupresijo (zmanjšanje števila levkocitov (belih krvnih celic), eritrocitov (rdečih krvnih celic) in trombocitov).
- če imate v izvidih krvnih preiskav zvišane vrednosti encimov, imenovanih lipaza in amilaza (znaki poškodbe trebušne slinavke, kar imenujemo tudi pankreatična toksičnost),
- če imate bolezen srca ali motnjo srčnega ritma, kot sta nepravilen srčni utrip ali nenormalna električna aktivnost srca, ki jo imenujemo podaljšanje intervala QT in jo opazimo na elektrokardiogramu (EKG),
- če imate v izvidih krvnih preiskav znižane vrednosti kalija ali magnezija (hipokaliemija oziroma hipomagneziemija),
- če se zdravite z zdravili, ki imajo neželene učinke na delovanje srca (imenovane *torsades de pointes*) (glejte "Druga zdravila in zdravilo Scemblix"),
- če opazate glavobol, omotičnost, bolečine v prsnem košu ali zadihanost (kar so lahko znaki visokega krvnega tlaka, imenovanega tudi hipertenzija).

Spremljanje v času zdravljenja z zdravilom Scemblix

Zdravnik bo redno spremljal vaše stanje in preverjal, ali zdravljenje dosega želeni učinek. V času zdravljenja boste redno opravljali preiskave, med drugim tudi krvne preiskave, ki omogočajo spremljanje:

- števila krvnih celic (belih in rdečih krvnih celic ter trombocitov),
- koncentracij encimov trebušne slinavke (amilaze in lipaze),
- koncentracij elektrolitov (kalija in magnezija),
- srčnega utripa in krvnega tlaka.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila se ne sme dajati otrokom in mladostnikom, ki so stari manj kot 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Scemblix

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Še posebno opozorite zdravnika oziroma farmacevta, če uporabljate:

- zdravila, ki jih običajno uporabljamo za zdravljenje epilepsije (napadov s krči), kot so karbamazepin, fenobarbital in fenitoin,
- pomirjevala (sedative) in/ali zdravila za lajšanje bolečin pred ali med medicinskimi ali kirurškimi postopki, kot sta alfentanil in fentanil,
- zdravila za zdravljenje migrene ali demence, kot sta dihidroergotamin in ergotamin,
- zdravila, ki imajo lahko neželene učinke na električno aktivnost srca (*torsades de pointes*), kot so bepridil, klorokin, klaritromicin, halofantrin, haloperidol, metadon, moksifloksacin in pimoziid,
- zdravila, ki zmanjšujejo zmožnost strjevanja krvi, kot je varfarin,
- zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje hudega vnetja črevesa ali hudega revmatičnega vnetja sklepov, kot je sulfasalazin,
- zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje raka, hudega revmatičnega vnetja sklepov ali psoriaze (luskavice), kot je metotreksat,
- zdravila, ki jih uporabljamo za zniževanje ravni holesterola, kot so pravastatin, atorvastatin, pitavastatin, rosuvastatin in simvastatin,
- šentjanževko (imenovano tudi *Hypericum perforatum*), zeliščno zdravilo, ki ga uporabljamo za zdravljenje v primeru depresije.

Če že jemljete zdravilo Scemblix, morate obvestiti zdravnika, če vam predpišejo katerokoli novo zdravilo.

Če ne veste zagotovo, ali je zdravilo, ki ga jemljete, eno od zgoraj navedenih zdravil, vprašajte svojega zdravnika ali farmacevta.

Zdravilo Scemblix skupaj s hrano in pijačo

Tega zdravila ne jemljite s hrano. Zdravilo lahko vzamete najmanj 2 uri po jedi ali 1 uro pred jedjo. Za več podatkov glejte "Kdaj jemati zdravilo Scemblix" v poglavju 3.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Zdravilo Scemblix lahko škoduje nerojenemu otroku. Če ste ženska, ki lahko zanosi, vam bo zdravnik pojasnil, kakšna so možna tveganja jemanja tega zdravila v času nosečnosti ali dojenja.

Če ste ženska, ki lahko zanosi, boste morda pred začetkom zdravljenja z zdravilom Scemblix pri zdravniku opravili test nosečnosti.

Če po začetku zdravljenja z zdravilom Scemblix zanosite ali domnevate, da ste noseči, takoj obvestite svojega zdravnika.

Nasveti glede kontracepcije za ženske

Če ste ženska, ki lahko zanosi, morate v času zdravljenja z zdravilom Scemblix in še najmanj 3 dni po prekinitvi jemanja tega zdravila uporabljati učinkovito kontracepcijo, da ne bi zanosili. Pri zdravniku se pozanimajte, katere metode kontracepcije so učinkovite.

Dojenje

Ni znano, ali zdravilo Scemblix prehaja v materino mleko. Zato v času jemanja tega zdravila in še najmanj 3 dni po prekinitvi jemanja tega zdravila ne dojite.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če po jemanju tega zdravila opazate neželene učinke (kot so omotičnost in motnje vida), ki bi lahko vplivali na sposobnost varne vožnje ali upravljanja z orodji in s stroji, ne smete opravljati teh dejavnosti, dokler neželeni učinki ne minejo.

Zdravilo Scemblix vsebuje laktozo in natrij

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Scemblix

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila Scemblix je treba jemati

Zdravnik vam bo povedal, točno koliko tablet morate vzeti vsak dan in kako jih je treba jemati.

Priporočeni odmerek je ena tableta zdravila Scemblix 40 mg dvakrat na dan. Vzemite najprej eno tableto in nato drugo čez približno 12 ur.

Glede na to, kako se boste odzvali na zdravljenje, in na morebitno pojavljanje neželenih učinkov vam bo zdravnik morda naročil, da zmanjšate odmerek ali da začasno ali dokončno prekinete odmerjanje.

Kdaj je treba vzeti zdravilo Scemblix

Zdravilo Scemblix vzemite:

- najmanj 2 uri po jedi,
- po zaužitju zdravila počakajte najmanj 1 uro, preden spet jeste.

Jemanje tega zdravila vsak dan ob isti uri vam pomaga, da ne pozabite, kdaj ga morate vzeti.

Kako je treba jemati zdravilo Scemblix

Tablete morate pogoltniti cele skupaj s kozarcem vode. Tablet ne smete lomiti, drobiti ali žvečiti, s čimer zagotovite vnos ustreznega odmerka.

Kako dolgo je treba jemati zdravilo Scemblix

Zdravljenje s tem zdravilom nadaljujte tako dolgo, kot vam naroči zdravnik. Gre za dolgotrajno zdravljenje, ki lahko traja več mesecev ali let. Zdravnik bo redno spremljal vaše stanje in preverjal, ali zdravljenje dosega želeni učinek.

Če imate vprašanja o tem, kako dolgo morate jemati to zdravilo, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Scemblix, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet kot bi smeli, ali če kdo drug pomotoma zaužije vaše zdravilo, se takoj posvetujte z zdravnikom. Medicinskemu osebju pokažite škatlico. Morda bo potrebna zdravniška pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Scemblix

Če je do naslednjega odmerka manj kot 6 ur, izpustite pozabljeni odmerek in nato vzemite naslednjega po razporedu.

Če je do naslednjega odmerka več kot 6 ur, vzemite pozabljeni odmerek in nato vzemite naslednjega po razporedu.

Če ste prenehali jemati zdravilo Scemblix

Ne prenehajte jemati tega zdravila, če vam tega ni naročil zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni

Če pride do katerega od resnih neželenih učinkov, prenehajte jemati zdravilo in takoj obvestite zdravnika.

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- spontane krvavitve ali podplutbe (znaki znižanega števila trombocitov, trombocitopenija)
- zvišana telesna temperatura, vneto grlo ali žrelo, pogoste okužbe (znaki znižanega števila belih krvnih celic, nevtropenija)

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- nepravilen srčni utrip, spremembe električne aktivnosti srca (podaljšanje intervala QT)
- telesna temperatura nad 38 °C z znižanim številom belih krvnih celic (febrilna nevtropenija)

Drugi možni neželeni učinki

Drugi možni neželeni učinki vključujejo spodaj navedene težave. Če kateri od teh neželenih učinkov postane močnejše izražen, obvestite zdravnika ali farmacevta.

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- okužbe nosu in grla ali žrela (okužba zgornjih dihal)
- utrujenost, izčrpanost, bledica (znaki znižanega števila rdečih krvnih celic, anemija)
- glavobol, omotičnost, bolečine v prsnem košu ali zadihanost (znaki visokega krvnega tlaka, hipertenzija)
- glavobol
- omotičnost
- kašelj
- bruhanje
- diareja
- občutek slabosti s siljenjem na bruhanje
- bolečine v trebuhu
- izpuščaj
- bolečine v mišicah, kosteh ali sklepih (mišičnoskeletne bolečine)
- bolečine v sklepih (artralgija)
- utrujenost (izčrpanost)
- srbenje (pruritus)

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zvišana telesna temperatura, kašelj, oteženo dihanje, piskajoče dihanje (znaki okužbe spodnjih dihal)
- gripa (influenca)
- izguba apetita
- zamegljen vid
- suhost oči
- palpitacije
- bolečine v prsnem košu, kašelj, kolcanje, hitro dihanje, zastajanje tekočine med pljuči in steno prsnega koša, ki v hudih primerih lahko ovira dihanje (plevralni izliv)
- zadihanost, povečan napor pri dihanju (znaki dispneje)
- bolečine v prsnem košu (ne kardialna bolečina, to je bolečina, ki ni povezana s srcem, v prsnem košu)
- hude bolečine v zgornjem delu trebuha (znaki vnetja trebušne slinavke ali pankreatitis)
- srbeč izpuščaj (urtikarija)
- zvišana telesna temperatura (pireksija)
- otekanje po celem telesu (generalizirani edemi)

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- alergijska reakcija, ki lahko vključuje izpuščaj, urtikarijo, oteženo dihanje ali nizek krvni tlak (preobčutljivost)

Nenormalni izvidi krvnih preiskav

V času zdravljenja so lahko izvidi krvnih preiskav izven normalnih vrednosti, iz česar zdravnik lahko sklepa, kakšno je delovanje nekaterih organov, kot je navedeno spodaj.

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- zvišane vrednosti encimov lipaze in amilaze (delovanje trebušne slinavke ali pankreatična funkcija)
- zvišane vrednosti encimov aminotransferaz, kar vključuje alanin aminotransferazo (ALT), aspartat aminotransferazo (AST) in gama-glutamilttransferazo (GGT) (jetrna funkcija)
- zvišane vrednosti maščob oziroma lipidov

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zvišana vrednost snovi bilirubin (jetrna funkcija)
- zvišana vrednost encima kreatin kinaza (mišična funkcija)
- zvišana vrednost krvnega sladkorja

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Scemblix

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je ovojnina poškodovana ali da je bila že odprta.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Scemblix

- Učinkovina je askiminib.
Ena 20-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje askiminibijev klorid v količini, ki ustreza 20 mg askiminiba.
Ena 40-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje askiminibijev klorid v količini, ki ustreza 40 mg askiminiba.
- Druge sestavine zdravila so:
20-miligramske in 40-miligramske filmsko obložene tablete: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza (E460i), hidroksipropilceluloza (E463), premreženi natrijev karmelozat (E468), polivinil alkohol (E1203), titanov dioksid (E171), magnezijev stearat, smukec (E553b), koloidni silicijev dioksid, lecitin (E322), ksantanski gumi (E415), rdeči železov oksid (E172).
Samo 20-miligramske filmsko obložene tablete: rumeni železov oksid (E172).
Samo 40-miligramske filmsko obložene tablete: črni železov oksid (E172).
Glejte "Zdravilo Scemblix vsebuje laktozo in natrij" v poglavju 2.

Izgled zdravila Scemblix in vsebina pakiranja

Scemblix 20 mg filmsko obložene tablete (tablete): blede rumena okrogla bikonveksna tableta z zaobljenimi robovi, premera približno 6 mm, z logotipom družbe na eni strani in oznako "20" na drugi.

Scemblix 40 mg filmsko obložene tablete (tablete): vijolično bela okrogla bikonveksna tableta z zaobljenimi robovi, premera približno 8 mm, z logotipom družbe na eni strani in oznako "40" na drugi.

Zdravilo Scemblix je na voljo v pretisnih omotih, ki vsebujejo 10 filmsko obloženih tablet.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranj:
Pakiranja vsebujejo 20 ali 60 filmsko obloženih tablet.

Zdravilo Scemblix 40 mg filmsko obložene tablete je na voljo tudi v skupnem pakiranju, ki vsebuje 180 (3 pakiranja po 60) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

France

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

Portugal

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.