

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

▼ Ovaj lijek je predmet dodatnog praćenja/nadzora. Ovo će omogućiti da se nove bezbjedonosne informacije o lijeku pribave u što kraćem vremenu. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo predmetnog lijeka. Pogledajte dio 4.8 u kome je naznačen način prijavljivanja neželjenih dejstava.

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Scemblix 20 mg filmom obložene tablete

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

Pomoćna supstanca s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 43 mg laktoze hidrata.

Scemblix 40 mg filmom obložene tablete

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

Pomoćna supstanca s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 86 mg laktoze hidrata.

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Scemblix 20 mg filmom obložene tablete

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

Scemblix 40 mg filmom obložene tablete

Ljubičasto-bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s ukošenim rubovima, promjera približno 8 mm, s utisnutim logom kompanije s jedne strane i brojem „40“ s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Scemblix je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s hroničnom mijeloidnom leukemijom s pozitivnim Philadelphia hromosomom u hroničnoj fazi (Ph+ HML-HF) koji su prethodno liječeni s dva ili više inhibitora tirozin kinaze (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

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

Doziranje

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

Propuštena doza

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

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

Trajanje liječenja

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

Prilagođavanje doze zbog neželjenih reakcija

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

Tabela 1 Raspored prilagođavanja doze asciminiba radi zbrinjavanja neželjenih reakcija

Neželjena reakcija	Prilagođavanje doze
Trombocitopenija i/ili neutropenija ABN < 1,0 x 10 ⁹ /l i/ili Trc < 50 x 10 ⁹ /l	Privremeno prekinuti liječenje asciminibom do oporavka na ABN ≥ 1 x 10 ⁹ /l i/ili Trc ≥ 50 x 10 ⁹ /l. U slučaju oporavka: <ul style="list-style-type: none">• unutar 2 sedmice: nastaviti s početnom dozom.• nakon više od 2 sedmice: nastaviti sa smanjenom dozom. U slučaju rekurentne teške trombocitopenije i/ili neutropenije, privremeno prekinuti liječenje asciminibom do oporavka na ABN ≥ 1 x 10 ⁹ /l i Trc ≥ 50 x 10 ⁹ /l, zatim nastaviti sa smanjenom dozom.
Asimptomatska povišenja vrijednosti amilaze i/ili lipaze Povišenje > 2,0 x GGN	Privremeno prekinuti liječenje asciminibom do oporavka na < 1,5 x GGN. <ul style="list-style-type: none">• U slučaju oporavka: nastaviti sa smanjenom dozom. Ako se događaji ponovno jave uz smanjenu dozu, trajno prekinuti liječenje.• Ako ne dođe do oporavka: trajno prekinuti liječenje. Obaviti dijagnostičke pretrage da bi se isključio pankreatitis.
Nehematološke neželjene reakcije Neželjene reakcije 3. ili višeg ¹ stepena	Privremeno prekinuti liječenje asciminibom do oporavka na 1. ili niži stepen. <ul style="list-style-type: none">• U slučaju oporavka: nastaviti sa smanjenom dozom.• Ako ne dođe do oporavka: trajno prekinuti liječenje.

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

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

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika u dobi od 65 i više godina.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

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

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

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Mijelosupresija

U bolesnika koji su uzimali asciminib javile su se trombocitopenija, neutropenija i anemija. Teška (NCI CTCAE 3. ili 4. stepen) trombocitopenija i neutropenija zabilježene su tokom liječenja asciminibom (vidjeti dio 4.8). Mijelosupresija je općenito bila reverzibilna i zbrinuta privremenim prekidom liječenja. Kompletnu krvnu sliku potrebno je napraviti svake dvije sedmice tokom prva 3 mjeseca liječenja, a nakon toga jednom mjesečno ili u skladu s kliničkom indikacijom. Bolesnike je potrebno pratiti zbog mogućih znakova i simptoma mijelosupresije.

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

Toksičnost za gušteraču

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

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

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

Produženje QT intervala

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

Preporučuje se napraviti elektrokardiogram prije početka liječenja asciminibom, te ga pratiti tokom liječenja u skladu s kliničkom indikacijom. Hipokalemiju i hipomagnezemiju je potrebno korigovati prije primjene asciminiba, te pratiti za vrijeme liječenja u skladu s kliničkom indikacijom.

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

Hipertenzija

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

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

Reaktivacija hepatitisa B

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

Laktoza

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

Natrij

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi s poznatim rizikom od *torsades de pointes*

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

Lijekovi koji bi mogli smanjiti koncentracije asciminiba u plazmi

Snažni induktori CYP3A4

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

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

Lijekovi kojima bi asciminib mogao promijeniti koncentracije u plazmi

Supstrati CYP3A4 s uskim terapijskim indeksom

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

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

Supstrati CYP2C9

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

Potreban je oprez tokom istovremene primjene asciminiba sa supstratima CYP2C9 za koje je poznato da imaju uski terapijski indeks, uključujući, između ostalih, fenitoin ili varfarin (vidjeti dio 5.2). Nije potrebno prilagođavanje doze asciminiba.

Supstrati OATP1B, BCRP-a ili oba prijenosnika

Na temelju PBPK modela, potreban je oprez tokom istovremene primjene asciminiba sa supstratima OATP1B, BCRP-a ili oba prijenosnika, uključujući, između ostalih, sulfasalazin, metotreksat, pravastatin, atorvastatin, pitavastatin, rosuvastatin i simvastatin. Nisu provedena klinička ispitivanja interakcije između lijekova.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

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

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

Trudnoća

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

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

4.8 Neželjene reakcije

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće neželjene reakcije bilo kojeg stepena (incidenca ≥ 20 %) u bolesnika koji su primali asciminib bile su mišićno-koštana bol (37,1 %), infekcije gornjih dišnih puteva (28,1 %), trombocitopenija (27,5 %), umor (27,2 %), glavobolja (24,2 %), artralgiya (21,6 %), povišeni nivoi enzima gušterače (21,3 %), bol u abdomenu (21,3 %), proljev (20,5 %) i mučnina (20,2 %).

Najčešće neželjene reakcije ≥ 3 . stepena (incidenca ≥ 5 %) u bolesnika koji su primali asciminib bile su trombocitopenija (18,5 %), neutropenija (15,7 %), povišeni nivoi enzima gušterače (12,4 %), hipertenzija (8,7 %) i anemija (5,3 %).

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

Tabelarni popis neželjenih reakcija

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

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

Tabela 2 Neželjene reakcije opažene uz asciminib u kliničkim ispitivanjima

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

¹ Infekcija gornjih dišnih puteva uključuje: infekciju gornjih dišnih puteva, nazofaringitis, faringitis i rinitis.

² Infekcija donjih dišnih puteva uključuje: pneumoniju, bronhitis i traheobronhitis.

³ Trombocitopenija uključuje: trombocitopeniju i smanjeni broj trombocita.

⁴ Neutropenija uključuje: neutropeniju i smanjeni broj neutrofila.

⁵ Anemija uključuje: anemiju, snižene nivoje hemoglobina i normocitnu anemiju.

⁶ Dislipidemija uključuje: hipertrigliceridemiju, povišene nivoje holesterola u krvi, hiperholesterolemiju, povišene nivoje triglicerida u krvi, hiperlipidemiju i dislipidemiju.

⁷ Hipertenzija uključuje: hipertenziju i povišeni krvni pritisak.

⁸ Povišene nivoje enzima gušterače uključuju: povišene nivoje lipaze, povišene nivoje amilaze i hiperlipazemiju.

⁹ Bol u abdomenu uključuje: bol u abdomenu i bol u gornjem dijelu abdomena.

¹⁰ Pankreatitis uključuje: pankreatitis i akutni pankreatitis.

¹¹ Povišene nivoje jetrenih enzima uključuju: povišene nivoje alanin aminotransferaze, povišene nivoje aspartat aminotransferaze, povišene nivoje gama-glutamilttransferaze i povišene nivoje transaminaza.

¹² Povišene nivoje bilirubina u krvi uključuju: povišene nivoje bilirubina u krvi, povišene nivoje konjugiranog bilirubina i hiperbilirubinemiju.

¹³ Osip uključuje: osip i makulopapularni osip.

¹⁴ Mišićno-koštana bol uključuje: bol u ekstremitetima, bol u leđima, mialgiju, bol u kostima, mišićno-koštana bol, bol u vratu, bol u mišićima i kostima prsišta i nelagodu u mišićno-koštanom sistemu.

¹⁵ Umor uključuje: umor i asteniju.

¹⁶ Pireksija uključuje: pireksiju i povišenu tjelesnu temperaturu.

¹⁷ Edem uključuje: edem i periferni edem.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Mijelosupresija

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

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

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

Toksičnost za gušteraču

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

Produženje QT intervala

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

Hipertenzija

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

Odstupanja u rezultatima laboratorijskih pretraga

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

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o sigurnosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

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

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

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

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

Mehanizam djelovanja

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

Farmakodinamički učinci

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

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

Elektrofiziologija srca

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ph+ HML-HF

Klinička djelotvornost i sigurnost asciminiba u liječenju bolesnika s mijeloidnom leukemijom s pozitivnim Philadelphia hromosomom u hroničnoj fazi (Ph+ HML-HF) s neuspjelim liječenjem ili intolerancijom na dva ili više inhibitora tirozin kinaze bile su ocijenjene u multicentričnom, randomiziranom, aktivno kontrolisanom i otvorenom ispitivanju faze III pod nazivom ASCSEMBL. Rezistencija na posljednji TKI bila je definisana kao bilo šta od sljedećeg: neuspjeh postizanja bilo hematološkog ili citogenetskog odgovora nakon 3 mjeseca; BCR::ABL1 (po međunarodnoj ljestvici; engl. *International Scale*, IS) > 10 % 6 mjeseci nakon početka terapije ili kasnije; > 65 % Ph+ metafaza 6 mjeseci nakon početka terapije ili > 35 % 12 mjeseci nakon početka terapije ili kasnije; gubitak

potpunog hematološkog odgovora (engl. *complete haematological response*, CHR), djelimičnog citogenetskog odgovora (engl. *partial cytogenetic response*, PCyR), potpunog citogenetskog odgovora (engl. *complete cytogenetic response*, CCyR) ili velikog molekularnog odgovora (engl. *major molecular response*, MMR) u bilo kojem trenutku; nove mutacije u BCR::ABL1 koje bi potencijalno mogle uzrokovati rezistenciju na ispitivani lijek ili klonalnu evoluciju u Ph+ metafazama u bilo kojem trenutku. Intolerancija na posljednji TKI bila je definisana kao nehematološke toksičnosti koje ne odgovaraju na optimalno zbrinjavanje, ili kao hematološke toksičnosti koje se ponovno javljaju nakon smanjenja doze na najnižu preporučenu dozu.

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

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

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

Rezultati

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

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

Tabela 3 Rezultati djelotvornosti u bolesnika liječenih s dva ili više inhibitora tirozin kinaze (ASCSEMBL)

	Asciminib 40 mg dvaput na dan N=157	Bosutinib 500 mg jedanput na dan N=76	Razlika (95 % CI) ¹	p-vrijednost
Stopa MMR-a, % (95 % CI) nakon 24 sedmice	25,48 (18,87; 33,04)	13,16 (6,49; 22,87)	12,24 (2,19; 22,30)	0,029 ²
Stopa MMR-a, % (95 % CI) nakon 96 sedmica	37,58 (29,99; 45,65)	15,79 (8,43; 25,96)	21,74 (10,53; 32,95)	0,001 ²
Stopa CCyR-a, % (95 % CI) nakon 24 sedmice	40,78 (31,20; 50,90)	24,19 (14,22; 36,74)	17,30 (3,62; 30,99)	Nije formalno ispitivano
Stopa CCyR-a, % (95 % CI) nakon 96 sedmica	39,81 (30,29; 49,92)	16,13 (8,02; 27,67)	28,37 (10,3; 37,43)	Nije formalno ispitivano

¹ Nakon podešavanja za početni status velikog citogenetskog odgovora

² Cochran-Mantel-Haenszelov dvostrani test stratificiran prema početnom statusu velikog citogenetskog odgovora

³ Analiza CCyR-a zasnovana na bolesnicima koji nisu bili u CCyR-u na početku

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

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

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

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

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

Bioraspoloživost asciminiba može se smanjiti istovremenom primjenom peroralnih lijekova koji sadrže hidroksipropil- β -ciklodekstrin kao pomoćnu supstancu. Istovremena primjena više doza oralnog rastvora itakonazola koja sadrži hidroksipropil- β -ciklodekstrin od ukupno 8 g po dozi kod doze asciminiba od 40 mg smanjila je vrijednost AUC_{inf} asciminiba za 40,2 % u zdravih ispitanika.

Učinak hrane

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

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

Ukupni klirens nakon peroralne primjene (CL/F) asciminiba je 6,31 l/sat nakon doze od 40 mg dvaput na dan, na osnovu analize populacijske farmakokinetike. Poluvijek eliminacije asciminiba je između 7 i 15 sati pri dozi od 40 mg dvaput na dan.

Linearnost/nelinearnost

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

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

In vitro evaluacija potencijala za interakcije s lijekovima

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

CYP450 i UGT enzimi

In vitro, asciminib reverzibilno inhibira CYP3A4/5, CYP2C9 i UGT1A1 pri koncentracijama u plazmi koje se postižu dozom od 40 mg dvaput na dan. Asciminib može povećati izloženost lijekovima koji su supstrati CYP3A4/5 i CYP2C9 (vidjeti dio 4.5).

Transporteri

Asciminib je supstrat BCRP-a i P-glikoproteina.

Asciminib inhibira BCRP, P-glikoprotein i OATP1B s K_i vrijednostima od 24, 22, odnosno 2 mikromola/l. Na temelju PBPK modela, asciminib može povećati izloženost lijekovima koji su supstrati ovih prijenosnika.

Posebne populacije

Spol, rasa, tjelesna težina

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sigurnosna farmakologija

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

Toksičnost ponovljenih doza

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

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

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

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

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

Karcinogenost i mutagenost

Asciminib nije imao mutageni, klastogeni ili aneugeni potencijal *in vitro* niti *in vivo*.

U dvogodišnjem ispitivanju karcinogenosti na štakorima, ne-neoplastične proliferativne promjene koje se sastoje od hiperplazije Sertolijevih ćelija u jajnicima uočene su kod ženki pri dozama jednakim ili višim od 30 mg/kg/dan. Benigni tumori Sertolijevih ćelija u jajnicima uočeni su kod ženki štakora pri najvišoj dozi od 66 mg/kg/dan. Izloženosti asciminibu prema AUC-u kod ženki štakora pri dozi od 66 mg/kg/dan općenito su bile 8 puta više od onih postignutih kod bolesnika koji su primali dozu od 40 mg dvaput na dan.

Klinički značaj ovih nalaza trenutačno nije poznat.

Reproduktivna toksičnost

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

U ispitivanjima embriofetalnog razvoja opaženo je blago povećanje malformacija fetusa (anasarka i srčane malformacije) te povećane visceralne i skeletne varijante u štakora. Povećana incidenca

resorpcija koje ukazuju na embriofetalni mortalitet i niska incidenca srčanih malformacija koje ukazuju na teratogenost opažene su u kunića. U štakora, pri fetalnim nivoima doze koja nema vidljivih štetnih učinaka (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) od 25 mg/kg/dan, izloženosti prema AUC-u bile su ekvivalentne onima postignutim u bolesnika pri RD-u od 40 mg dvaput na dan. U kunića, uz fetalni NOAEL od 15 mg/kg/dan, izloženosti prema AUC-u bile su ekvivalentne onima postignutim u bolesnika pri RD-u od 40 mg dvaput na dan.

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

Nije provedeno ispitivanje prenatalne i postnatalne razvojne toksičnosti.

Fototoksičnost

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Scemblix 20 mg and 40 mg filmom obložene tablete

Laktoza hidrat
Celuloza, mikrokristalna (E460i)
Hidroksipropil celuloza (E463)
Karmeloza natrij, umreženi (E468)
Poli(vinilni alkohol) (E1203)
Titanij dioksid (E171)
Magnezijev stearat
Talk (E553b)
Silicijev dioksid, koloidni
Lecitin (E322)
Ksantanska guma (E415)
Željezo oksid, crveni (E172)

Samo Scemblix 20 mg filmom obložene tablete

Željezo oksid, žuti (E172)

Samo Scemblix 40 mg filmom obložene tablete

Željezo oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok upotrebe

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Scemblix je pakovan u PCTFE/PVC/Alu blistere koji sadrže 10 filmom obloženih tableta.

Pakovanje 60 filmom obloženih tableta.

6.6 Posebne mjere opreza za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Novartis Pharma Services AG
Lichtstrasse 35
Basel, Švicarska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Novartis Pharma Stein AG
Schaffhauserstrasse, Stein, Švicarska

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Novartis BA d.o.o.
Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

SCSEMBLIX, filmom obložena tableta, 20mg x 60 filmom obloženih tableta u kutiji: 04-07.3-1-9979/22 od 06.06.2023.

SCSEMBLIX, filmom obložena tableta, 40mg x 60 filmom obloženih tableta u kutiji:04-07.3-1-9980/22 od 06.06.2023.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

29.08.2024.