

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Scemblix 20 mg filmom obalené tablety  
Scemblix 40 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Scemblix 20 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 21,62 mg hydrochloridu asciminibu, čo zodpovedá 20 mg asciminibu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 43 mg monohydrátu laktózy.

### Scemblix 40 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 43,24 mg hydrochloridu asciminibu, čo zodpovedá 40 mg asciminibu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 86 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

### Scemblix 20 mg filmom obalené tablety

Svetlo žlté, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety so skosenými hranami s približne 6 mm priemerom, s vyrazeným logom spoločnosti na jednej strane a číslom "20" na druhej strane.

### Scemblix 40 mg filmom obalené tablety

Fialovobiele, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety so skosenými hranami s približne 8 mm priemerom, s vyrazeným logom spoločnosti na jednej strane a číslom "40" na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Scemblix je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s chronickou myelocytovou leukémiou s pozitívnym chromozómom Philadelphia v chronickej fáze (Ph+ CML-CP) po predchádzajúcej liečbe dvoma alebo viacerými inhibítormi tyrozínkinázy (pozri časť 5.1).

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár so skúsenosťami s diagnostikou a liečbou pacientov s leukémiou.

### Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 40 mg dvakrát denne približne v 12-hodinových intervaloch.

#### Vynechaná dávka

Ak sa užitie dávky oneskorí o menej ako 6 hodín, dávka sa má užiť a nasledujúca dávka sa má užiť v plánovanom čase.

Ak sa užitie dávky oneskorí o viac ako približne 6 hodín, dávka sa má vynechať a nasledujúca dávka sa má užiť v plánovanom čase.

#### Trvanie liečby

Liečba asciminibom má pokračovať, pokiaľ sa pozoruje klinický prínos, alebo pokiaľ sa nevyskytne neakceptovateľná toxicita.

#### Úpravy dávky pri nežiaducich reakciách

Počiatková dávka je 40 mg dvakrát denne, znížená dávka je 20 mg dvakrát denne. Dávka sa môže upravovať na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti, ako je popísané v Tabuľke 1. Podávanie asciminibu sa má trvalo ukončiť u pacientov, ktorý nedokážu znášať dávku 20 mg dvakrát denne.

**Tabuľka 1 Schéma úpravy dávky asciminibu pri manažmente nežiaducich reakcií**

Nežiaduca reakcia	Úprava dávky
<b>Trombocytopénia a/alebo neutropénia</b>	
ANC $<1,0 \times 10^9/l$ a/alebo -počet trombocytov $<50 \times 10^9/l$	Prerušte liečbu asciminibom až do úpravy na ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ a/alebo -trombocyty $\geq 50 \times 10^9/l$ . Ak sa upraví: <ul style="list-style-type: none"><li>• do 2 týždňov: obnovte liečbu počiatkovou dávkou.</li><li>• po viac ako 2 týždňoch: obnovte liečbu so zníženou dávkou.</li></ul> Pri recidivujúcej závažnej trombocytopénii a/alebo neutropénii, prerušte liečbu asciminibom až do úpravy na ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ a trombocyty $\geq 50 \times 10^9/l$ , potom obnovte liečbu so zníženou dávkou.
<b>Asymptomatické zvýšenie amylázy a/alebo lipázy</b>	
Zvýšenie $>2,0 \times \text{ULN}$	Prerušte liečbu asciminibom až do úpravy na $<1,5 \times \text{ULN}$ . <ul style="list-style-type: none"><li>• Ak sa upraví, obnovte liečbu so zníženou dávkou. Ak udalosti recidivujú pri zníženej dávke, trvalo ukončíte liečbu.</li><li>• Ak sa neupraví, trvalo ukončíte liečbu. Urobte diagnostické testy na vylúčenie pankreatitídy.</li></ul>
<b>Nehematologické nežiaduce reakcie</b>	
Nežiaduce reakcie stupňa 3 alebo vyššieho <sup>1</sup>	Prerušte liečbu asciminibom až do úpravy na stupeň 1 alebo nižší. <ul style="list-style-type: none"><li>• Ak sa upraví: obnovte liečbu so zníženou dávkou.</li><li>• Ak sa neupraví: trvalo ukončíte liečbu.</li></ul>

ANC: absolútny počet neutrofilov; ULN: horná hranica normálu  
<sup>1</sup>Na základe klasifikácie závažnosti podľa National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) verzia 4.03.

### Osobitné populácie

#### *Starší pacienti*

U pacientov vo veku 65 rokov alebo starších nie je potrebná úprava dávky.

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Scemblixu u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Scemblix je určený na perorálne použitie. Filmom obalené tablety sa majú prehltnúť celé s pohárom vody a nemajú sa deliť, drviť alebo žuvať.

Tablety sa majú užívať perorálne bez jedla. Najmenej 2 hodiny pred a 1 hodinu po užití asciminibu je potrebné sa vyhnúť konzumácii jedla (pozri časť 5.2).

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Myelosupresia

U pacientov užívajúcich asciminib sa vyskytla trombocytopenia, neutropénia a anémia. Počas liečby asciminibom bola hlásená závažná (NCI CTCAE stupeň 3 alebo 4) trombocytopenia a neutropénia (pozri časť 4.8). Myelosupresia bola vo všeobecnosti reverzibilná a manažovateľná dočasným prerušením liečby. Počas prvých 3 mesiacov liečby sa má každé dva týždne kontrolovať kompletný krvný obraz a následne raz za mesiac alebo podľa klinickej indikácie. U pacientov je potrebné monitorovať prejavy a príznaky myelosupresie.

Podľa závažnosti trombocytopenie a/alebo neutropénie je potrebné podávanie dočasne prerušiť, dávku znížiť alebo liečbu trvalo ukončiť, ako je popísané v Tabuľke 1 (pozri časť 4.2).

### Pankreatická toxicita

U pacientov užívajúcich asciminib sa vyskytla pankreatitída a asymptomatické zvýšenia lipázy a amylázy v sére, vrátane závažných reakcií (pozri časť 4.8).

Počas liečby asciminibom je potrebné kontrolovať hladiny lipázy a amylázy v sére raz mesačne alebo podľa klinickej indikácie. U pacientov sa majú monitorovať prejavy a príznaky pankreatickej toxicity. U pacientov s pankreatitídou v anamnéze je potrebné častejšie monitorovanie. Ak je zvýšenie lipázy a amylázy v sére sprevádzané brušnými príznakmi, liečba sa má dočasne prerušiť a majú sa zvážiť vhodné diagnostické testy na vylúčenie pankreatitídy (pozri časť 4.2).

Podľa závažnosti zvýšenia lipázy a amylázy v sére je potrebné podávanie dočasne prerušiť, dávku znížiť alebo liečbu trvalo ukončiť, ako je popísané v Tabuľke 1 (pozri časť 4.2).

### Predĺženie QT intervalu

U pacientov užívajúcich asciminib sa vyskytlo predĺženie QT intervalu (pozri časť 4.8).

Odporúča sa, aby sa pred začiatkom liečby asciminibom urobil elektrokardiogram a aby sa počas liečby monitoroval podľa klinickej indikácie. Pred podaním asciminibu sa má korigovať hypokalémia a hypomagnezémia a má sa monitorovať počas liečby podľa klinickej indikácie.

Je potrebné postupovať opatrne pri podávaní asciminibu súčasne s liekmi so známym rizikom *torsades de pointes* (pozri časti 4.5 a 5.1).

### Hypertenzia

U pacientov užívajúcich asciminib sa vyskytla hypertenzia, vrátane ťažkej hypertenzie (pozri časť 4.8).

Hypertenzia a iné kardiovaskulárne rizikové faktory sa majú počas liečby asciminibom pravidelne monitorovať a manažovať pomocou štandardných druhov liečby podľa klinickej indikácie.

### Reaktivácia hepatitídy B

Po podaní iných BCR::ABL1 inhibítorov tyrozínkinázy (TKI) sa u pacientov, ktorí sú chronickí nosiči vírusu hepatitídy B (HBV), vyskytla reaktivácia tohto vírusu. Pred začiatkom liečby asciminibom je potrebné pacientov testovať na prítomnosť infekcie HBV. U nosičov HBV, ktorí potrebujú liečbu asciminibom, je potrebné dôsledne monitorovať prejavy a príznaky aktívnej infekcie HBV počas celej liečby a niekoľko mesiacov po jej ukončení.

### Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

### Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Lieky so známym rizikom *torsades de pointes*

Pri súčasnom podávaní asciminibu s liekmi so známym rizikom *torsades de pointes*, vrátane ale nie výlučne bepridilu, chlorochínu, klaritromycínu, halofantrínu, haloperidolu, metadónu, moxifloxacínu alebo pimozidu je potrebné postupovať opatrne (pozri časť 5.1).

### Lieky, ktoré môžu znižovať koncentrácie asciminibu v plazme

#### Silné induktory CYP3A4

Súčasné podávanie silného induktora CYP3A4 (rifampicínu) znížilo  $AUC_{inf}$  asciminibu o 15% a zvýšilo  $C_{max}$  o 9% u zdravých dobrovoľníkov, ktorí dostali jednu 40 mg dávku asciminibu.

Pri súčasnom podávaní asciminibu so silnými induktormi CYP3A4, vrátane ale nie výlučne karbamazepínu, fenobarbitalu, fenytoínu alebo ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*), ktoré môže mať za následok nižšiu účinnosť asciminibu, je potrebné postupovať opatrne.

## Lieky, ktorých koncentrácie v plazme môže asciminib ovplyvňovať

### Substráty CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom

Súčasné podávanie asciminibu so substrátom CYP3A4 (midazolam) zvýšilo u zdravých dobrovoľníkov, ktorí dostávali asciminib 40 mg dvakrát denne,  $AUC_{inf}$  midazolamu o 28% a  $C_{max}$  o 11%.

Pri súčasnom podávaní asciminibu so substrátmi CYP3A4, o ktorých je známe, že majú úzky terapeutický index, vrátane ale nie výlučne substrátov CYP3A4 fentanylu, alfentanilu, dihydroergotamínu alebo ergotamínu (pozri časť 5.2) je potrebné postupovať opatrne. Úprava dávky asciminibu nie je potrebná.

### Substráty CYP2C9

Súčasné podávanie asciminibu so substrátom CYP2C9 (warfarínom) zvýšilo u zdravých dobrovoľníkov, ktorí dostávali asciminib 40 mg dvakrát denne,  $AUC_{inf}$  S-warfarínu o 41% a  $C_{max}$  o 8%.

Pri súčasnom podávaní asciminibu so substrátmi CYP2C9, o ktorých je známe, že majú úzky terapeutický index, vrátane ale nie výlučne fenytoínu alebo warfarínu (pozri časť 5.2) je potrebné postupovať opatrne. Úprava dávky asciminibu nie je potrebná.

### Substráty OATP1B, BCRP alebo substráty oboch transportérov

Na základe PBPK modelov, pri súčasnom podávaní asciminibu so substrátmi OATP1B, BCRP alebo oboch transportérov, vrátane ale nie výlučne sulfasalazínu, metotrexátu, pravastatínu, atorvastatínu, pitavastatínu, rosuvastatínu a simvastatínu, je potrebné postupovať opatrne. Neuskutočnila sa žiadna klinická štúdia liekových interakcií.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy vo fertilnom veku /Antikonцепcia

Pred začatím liečby asciminibom je u žien vo fertilnom veku potrebné vylúčiť graviditu.

Sexuálne aktívne ženy vo fertilnom veku musia počas liečby asciminibom a minimálne počas 3 dní po ukončení liečby používať účinnú antikoncepciu (metódy, pri ktorých je menej ako 1% riziko otehotnenia).

### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití asciminibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Asciminib sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu. Pacientku je potrebné poučiť o potenciálnych rizikách pre plod, ak sa asciminib užíva počas gravidity, alebo ak pacientka otehotnie počas užívania asciminibu.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa asciminib/metabolity vylučujú do ľudského materského mlieka. Nie sú k dispozícii informácie o účinkoch asciminibu na dojčeného novorodenca/dieťa alebo na tvorbu materského mlieka. Kvôli potenciálu závažných nežiaducich reakcií u dojčených novorodencov/detí sa má prerušiť dojčenie počas liečby asciminibom a minimálne 3 dní po ukončení liečby.

## Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku asciminibu na ľudskú fertilitu. V štúdiách fertility u potkanov asciminib neovplyvnil reprodukčnú funkciu u samcov ani samíc potkanov. Nežiaduce účinky na pohyblivosť a počet spermií sa však pozorovali u potkanov pri dávkach 200 mg/kg/deň (pozri časť 5.3). Závažnosť u ľudí nie je známa.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Asciminib nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak odporúča sa, aby sa pacienti, ktorí pociťujú závraty, únavu alebo iné nežiaduce účinky (pozri časť 4.8), ktoré by potenciálne mohli ovplyvniť schopnosť bezpečne viesť vozidlá a obsluhovať stroje, vyhli týmto aktivitám, pokiaľ pretrvávajú nežiaduce účinky.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie akéhokoľvek stupňa (incidencia  $\geq 20\%$ ) u pacientov užívajúcich asciminib boli bolesť svalov a kostí (37,1%), infekcie horných dýchacích ciest (28,1%), trombocytopenia (27,5%), únava (27,2%), bolesť hlavy (24,2%), bolesť kĺbov (21,6%), zvýšené pankreatické enzýmy (21,3%), bolesť brucha (21,3%), hnačka (20,5%) a nauzea (20,2%).

Najčastejšie nežiaduce reakcie stupňa 3 alebo vyššieho (incidencia  $\geq 5\%$ ) u pacientov užívajúcich asciminib boli trombocytopenia (18,5%), neutropénia (15,7%), zvýšené pankreatické enzýmy (12,4%), hypertenzia (8,7%) a anémia (5,3%).

Závažné nežiaduce reakcie sa vyskytli u 12,4% pacientov užívajúcich asciminib. Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie (incidencia  $\geq 1\%$ ) boli pleurálny výpotok (2,5%), infekcie dolných dýchacích ciest (2,2%), trombocytopenia (1,7%), pyrexia (1,4%), pankreatitída (1,1%), nekardiologická bolesť hrudníka (1,1%) a vracanie (1,1%).

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Celkový profil bezpečnosti asciminibu sa vyhodnocoval u 356 pacientov s Ph+ CML v chronickej (CP) a akcelerovanej (AP) fáze v pivotnej štúdií fázy III A2301 (ASCEMBL) a v štúdií fázy I X2101. V štúdií ASCEMBL pacienti dostávali asciminib ako monoterapiu v dávke 40 mg dvakrát denne. V štúdií X2101 pacienti dostávali asciminib ako monoterapiu v dávkach v rozpätí od 10 do 200 mg dvakrát denne a 80 až 200 mg raz denne. V súbore so združenými dátami bol medián trvania expozície asciminibu 116 týždňov (rozpätie: 0,1 až 342 týždňov).

Nežiaduce reakcie z klinických štúdií (Tabuľka 2) sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. V každej triede orgánových systémov sú nežiaduce liekové reakcie zoradené podľa frekvencie, s najčastejšími reakciami ako prvými. V každej skupine frekvencií sú nežiaduce liekové reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti. Okrem toho je zodpovedajúca kategória frekvencie pre každú liekovú reakciu založená na nasledujúcej konvencii: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie pozorované pri asciminibe v klinických štúdiách**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Katégoria frekvencie</b>	<b>Nežiaduca reakcia</b>
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Infekcia horných dýchacích ciest <sup>1</sup>
	Časté	Infekcia dolných dýchacích ciest <sup>2</sup> , chrípka
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Trombocytopenia <sup>3</sup> , neutropénia <sup>4</sup> , anémia <sup>5</sup>
	Menej časté	Febrilná neutropénia
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Precitlivenosť
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Dyslipidémia <sup>6</sup>
	Časté	Znížená chuť do jedla, hyperglykémia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy, závraty
Poruchy oka	Časté	Suché oko, zahmlené videnie
Poruchy srdca	Časté	Palpitácie
Poruchy ciev	Veľmi časté	Hypertenzia <sup>7</sup>
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Kašeľ
	Časté	Pleurálny výpotok, dyspnoe, nekardiologická bolesť hrudníka
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Zvýšené pankreatické enzýmy <sup>8</sup> , vracanie, hnačka, nauzea, bolesť brucha <sup>9</sup>
	Časté	Pankreatitída <sup>10</sup>
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi časté	Zvýšené pečeňové enzýmy <sup>11</sup>
	Časté	Zvýšený bilirubín v krvi <sup>12</sup>
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Vyrážka <sup>13</sup>
	Časté	Žihľavka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Svalová a kostrová bolesť <sup>14</sup> , bolesť kĺbov
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava <sup>15</sup> , pruritus
	Časté	Pyrexia <sup>16</sup> , edém <sup>17</sup>
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšená kreatínfosfokináza v krvi
	Menej časté	Predĺžený QT interval na EKG

<sup>1</sup> Infekcia horných dýchacích ciest zahŕňa: infekcia horných dýchacích ciest, nazofaryngitída, faryngitída a rinitída.  
<sup>2</sup> Infekcie dolných dýchacích ciest zahŕňajú: pneumónia, bronchitída a tracheobronchitída.  
<sup>3</sup> Trombocytopenia zahŕňa: trombocytopenia a znížený počet trombocytov.  
<sup>4</sup> Neutropénia zahŕňa: neutropénia a znížený počet neutrofilov.  
<sup>5</sup> Anémia zahŕňa: anémia, znížený hemoglobín a normocytická anémia.  
<sup>6</sup> Dyslipidémia zahŕňa: hypertriglyceridémia, zvýšený cholesterol v krvi, hypercholesterolémia, zvýšené triglyceridy v krvi, hyperlipidémia a dyslipidémia.  
<sup>7</sup> Hypertenzia zahŕňa: hypertenzia a zvýšený krvný tlak.  
<sup>8</sup> Zvýšené pankreatické enzýmy zahŕňajú: zvýšená lipáza, zvýšená amyláza a hyperlipazémia.  
<sup>9</sup> Bolesť brucha zahŕňa: bolesť brucha a bolesť v hornej časti brucha.  
<sup>10</sup> Pankreatitída zahŕňa: pankreatitída a akútna pankreatitída.  
<sup>11</sup> Zvýšené pečeňové enzýmy zahŕňajú: zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená gamaglutamyltransferáza a zvýšené aminotransferázy.  
<sup>12</sup> Zvýšený bilirubín v krvi zahŕňa: zvýšený bilirubín v krvi, zvýšený konjugovaný bilirubín a hyperbilirubinémia.  
<sup>13</sup> Vyrážka zahŕňa: vyrážka a makulopapulárna vyrážka.  
<sup>14</sup> Svalová a kostrová bolesť zahŕňa: bolesť končatiny, bolesť chrbta, myalgia, bolesť kostí, svalovokostrová bolesť, bolesť krku, svalovokostrová bolesť hrudníka a svalovokostrový diskomfort.  
<sup>16</sup> Pyrexia zahŕňa: pyrexia a zvýšená telesná teplota.  
<sup>17</sup> Edém zahŕňa: edém a periférny edém.



## Popis vybraných nežiaducich reakcií

### Myelosupresia

Trombocytopénia sa vyskytla u 27,5% pacientov užívajúcich asciminib, pričom reakcie stupňa 3 hlásilo 6,7% pacientov a reakcie stupňa 4 11,8% pacientov. U pacientov s trombocytopéniou  $\geq$  stupňa 3 bol medián času do prvého výskytu reakcií 6 týždňov (rozpätie: 0,14 až 64 týždňov), s mediánom trvania akejkoľvek vyskytujúcej sa reakcie 1,71 týždňa (95% IS, rozpätie: 1,43 až 2 týždne). 2% pacientov, ktorí dostávali asciminib, trvalo ukončili liečbu pre trombocytopéniu a 12,6% pacientov dočasne prerušilo liečbu asciminibom v dôsledku nežiaducej reakcie.

Neutropénia sa vyskytla u 19,4% pacientov užívajúcich asciminib, pričom 7,3% pacientov hlásilo reakcie stupňa 3 a 8,4% pacientov reakcie stupňa 4. U pacientov s neutropéniou  $\geq$  stupňa 3 bol medián času do prvého výskytu reakcií 6 týždňov (rozpätie: 0,14 až 180 týždňov), s mediánom trvania akejkoľvek vyskytujúcej sa reakcie 1,79 týždňa (95% IS, rozpätie: 1,29 až 2 týždne). 1,1% pacientov, ktorí dostávali asciminib, trvalo ukončilo liečbu pre neutropéniu a 9,6% pacientov dočasne prerušilo liečbu asciminibom v dôsledku nežiaducej reakcie.

Anémia sa vyskytla u 12,9% pacientov užívajúcich asciminib, pričom reakcie stupňa 3 sa vyskytli u 5,3% pacientov. U pacientov s anémiou  $\geq$  stupňa 3 bol medián času do prvého výskytu reakcií 30 týždňov (rozpätie: 0,4 až 207 týždňov), s mediánom trvania akejkoľvek vyskytujúcej sa reakcie 0,9 týždňa (95% IS, rozpätie: 0,43 až 2,14 týždňa). Liečbu asciminibom v dôsledku nežiaducej reakcie dočasne prerušilo 0,6% pacientov.

### Pankreatická toxicita

Pankreatitída sa vyskytla u 2,5% pacientov užívajúcich asciminib, pričom reakcie stupňa 3 sa vyskytli u 1,1% pacientov. Všetky tieto reakcie sa vyskytli v štúdií fázy I (X2101). 0,6% pacientov, ktorí dostávali asciminib, trvalo ukončilo liečbu pre pankreatitídu, zatiaľ čo 1,1% pacientov dočasne prerušilo liečbu asciminibom v dôsledku nežiaducej reakcie. Asymptomatické zvýšenia lipázy a amylázy v sére sa vyskytlo u 21,3% pacientov užívajúcich asciminib, pričom reakcie stupňa 3 hlásilo 10,1% pacientov a reakcie stupňa 4 hlásilo 2,2% pacientov. Z pacientov so zvýšenými pankreatickými enzýmami, 2,2% trvalo ukončili liečbu asciminibom v dôsledku nežiaducej reakcie.

### Predĺženie QT

Predĺženie QT intervalu na EKG sa vyskytlo u 0,8% pacientov užívajúcich asciminib. V klinickej štúdií ASCEMBL mal jeden pacient predĺžený QTcF viac ako 500 milisekúnd (ms) pri náraste QTcF od východiskovej hodnoty o viac ako 60 ms a jeden pacient mal predĺžený QTcF pri náraste QTcF od východiskovej hodnoty o viac ako 60 ms.

### Hypertenzia

Hypertenzia sa vyskytla u 18,5% pacientov užívajúcich asciminib, pričom reakcie stupňa 3 hlásilo 8,4% pacientov a reakcie stupňa 4 hlásilo 0,3% pacientov. U pacientov s hypertenziou  $\geq$  stupňa 3 bol medián času do prvého výskytu reakcií 14 týždňov (rozpätie: 0,1 až 156 týždňov). Liečbu asciminibom dočasne prerušilo 0,8% pacientov v dôsledku nežiaducej reakcie.

### Laboratórne abnormality

Pokles hladiny fosfátu sa ako laboratórna abnormalita vyskytol u 17,9% (všetky stupne) a 6,4% (stupň 3/4) zo 156 pacientov užívajúcich asciminib v dávke 40 mg dvakrát denne.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách sa asciminib podával v dávkach až do 280 mg dvakrát denne bez akýchkoľvek dôkazov zvýšenej toxicity.

V prípade podozrenia na predávkovanie sa má začať so všeobecnými podpornými opatreniami a symptomatickou liečbou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EA06

#### Mechanizmus účinku

Asciminib je silný inhibítor ABL/BCR::ABL1 tyrozínkinázy. Asciminib inhibuje aktivitu ABL1 kinázy fúzneho proteínu BCR::ABL1 špecifickým zacielením na ABL myristoylové väzbové miesto.

#### Farmakodynamické účinky

*In vitro*, asciminib inhibuje aktivitu ABL1 tyrozínkinázy pri priemerných  $IC_{50}$  hodnotách pod 3 nanomoláre. V rakovinových bunkách odobraných pacientom, asciminib špecificky inhibuje proliferáciu buniek obsahujúcich BCR::ABL1 s hodnotami  $IC_{50}$  medzi 1 a 25 nanomolárov. V bunkách vytvorených tak, aby exprimovali buď wild-type formu alebo T315I mutáciu BCR::ABL1, asciminib inhibuje rast bunky pri priemerných hodnotách  $IC_{50}$   $0,61 \pm 0,21$  a  $7,64 \pm 3,22$  nanomoláru, v uvedenom poradí.

Na myšacích xenograftových modeloch CML, asciminib v závislosti od dávky inhibuje rast tumorov exprimujúcich buď wild-type formu alebo T315I mutáciu BCR::ABL1, pričom regresia tumoru sa pozoruje pri dávkach nad 7,5 mg/kg alebo 30 mg/kg dvakrát denne, v uvedenom poradí.

#### Kardiálna elektrofyziológia

Liečba asciminibom sa spája s predĺžením QT intervalu súvisiacim s expozíciou.

Korelácia medzi koncentráciou asciminibu a odhadovanou priemernou zmenou QT intervalu s korekciou podľa Fridericia ( $\Delta QTcF$ ) od východiskovej hodnoty sa vyhodnocovala u 239 pacientov s Ph+ CML alebo Ph+ akútnou lymfoblastovou leukémiou (ALL) užívajúcich asciminib v dávkach v rozpätí od 10 do 280 mg dvakrát denne a od 80 do 200 mg raz denne. Odhadovaný priemer  $\Delta QTcF$  bol 3,35 ms (horná hranica 90% IS: 4,43 ms) pre asciminib v dávke 40 mg dvakrát denne. Pozri časť 4.4.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### Ph+ CML-CP

Klinická účinnosť a bezpečnosť asciminibu pri liečbe pacientov s myelocytovou leukémiou s pozitívnym chromozómom Philadelphia v chronickej fáze (Ph+ CML-CP) po zlyhaní alebo netolerovaní liečby dvoma alebo viacerými inhibítormi tyrozínkinázy sa vyhodnocovali v multicentrickej, randomizovanej, otvorenej štúdií ASCSEMBL fázy III s aktívnou kontrolou. Rezistencia na posledný TKI bola definovaná ako niektorý z nasledujúcich prípadov: nedosiahnutie hematologickej alebo cytogenetickej odpovede po 3 mesiacoch; BCR::ABL1 (na medzinárodnej škále, IS) >10% po 6 mesiacoch alebo neskôr; >65% Ph+ metafáz po 6 mesiacoch alebo >35% po 12 mesiacoch alebo neskôr; strata kompletnej hematologickej odpovede (CHR), parciálnej cytogenetickej odpovede (PCyR), kompletnej cytogenetickej odpovede (CCyR) alebo veľkej molekulovej odpovede (MMR) v ktoromkoľvek čase; nové mutácie BCR::ABL1, ktoré potenciálne spôsobujú rezistenciu na skúšaný liek alebo klonálna evolúcia Ph+ metafáz v ktoromkoľvek čase.

Netolerovanie posledného TKI bolo definované ako nehematologické toxicity nereagujúce na optimálny manažment, alebo ako hematologické toxicity recidivujúce po znížení dávky na najnižšiu odporúčanú dávku.

V tejto štúdií bolo celkovo 233 pacientov randomizovaných v pomere 2:1 a stratifikovaných podľa stavu veľkej cytogenetickej odpovede (MCyR) pri vstupe buď na asciminib 40 mg dvakrát denne (N=157) alebo na bosutinib 500 mg raz denne (N=76). Pacienti so známou prítomnosťou mutácií T315I a/alebo V299L kedykoľvek pred vstupom do štúdie, neboli do štúdie ASCSEMBL zaradení. Pacienti pokračovali v liečbe až do výskytu netolerovateľnej toxicity alebo zlyhania liečby.

Z pacientov s Ph+ CML-CP boli 51,5% ženy a 48,5% muži, s mediánom veku 52 rokov (rozpätie: 19 až 83 rokov). Z 233 pacientov bolo 18,9% vo veku 65 rokov alebo starších a 2,6% boli vo veku 75 rokov alebo starší. Pacienti boli kaukazskej (74,7%), ázijskej (14,2%) a čiernej (4,3%) rasy. Z 233 pacientov malo 80,7% skóre výkonnosti ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 a 18% skóre výkonnosti 1. Pacienti v minulosti dostali 2 (48,1%), 3 (31,3%), 4 (14,6%) a 5 alebo viac (6%) líní TKI.

Medián trvania randomizovanej liečby bol u pacientov liečených asciminibom 103 týždňov (rozpätie: 0,1 až 201 týždňov) a 31 týždňov u pacientov liečených bosutinibom (rozpätie: 1 až 188 týždňov).

#### Výsledky

Primárny cieľový ukazovateľ štúdie bola miera MMR po 24 týždňoch a kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ bola miera MMR po 96 týždňoch. MMR je definovaná ako pomer BCR::ABL1 IS  $\leq 0,1\%$ . Ďalšie sekundárne cieľové ukazovatele boli miera CCyR po 24 a 96 týždňoch, definovaná ako stav bez pozitívnych metafáz Philadelphia v kostnej dreni pri vyšetrení minimálne 20 metafáz.

Hlavné výsledky v ukazovateľoch účinnosti zo štúdie ASCSEMBL sú zhrnuté v Tabuľke 3.

**Tabuľka 3 Výsledky ukazovateľov účinnosti u pacientov liečených dvoma alebo viacerými inhibítormi tyrozínkinázy (ASCSEMBL)**

	<b>Asciminib 40 mg dvakrát denne N=157</b>	<b>Bosutinib 500 mg raz denne N=76</b>	<b>Rozdiel (95% IS)<sup>1</sup></b>	<b>p-hodnota</b>
Miera MMR, % (95% IS) po 24 týždňoch	25,48 (18,87; 33,04)	13,16 (6,49; 22,87)	12,24 (2,19; 22,30)	0,029 <sup>2</sup>
Miera MMR, % (95% IS) po 96 týždňoch	37,58 (29,99; 45,65)	15,79 (8,43; 25,96)	21,74 (10,53; 32,95)	0,001 <sup>2</sup>
	<b>N=103<sup>3</sup></b>	<b>N=62<sup>3</sup></b>		
Miera CCyR, % (95% IS) po 24 týždňoch	40,78 (31,20; 50,90)	24,19 (14,22; 36,74)	17,30 (3,62; 30,99)	Formálne netestovaná
Miera CCyR, % (95% IS) po 96 týždňoch	39,81 (30,29; 49,92)	16,13 (8,02; 27,67)	23,87 (10,3; 37,43)	Formálne netestovaná

<sup>1</sup> Po úprave podľa východiskového stavu veľkej cytogenetickej odpovede

<sup>2</sup> Cochran-Mantel-Haenszelov obojstranný test stratifikovaný podľa východiskového stavu veľkej cytogenetickej odpovede

<sup>3</sup> Analýza CCyR u pacientov, ktorí pri vstupe nemali CCyR

Primárny a kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ boli jediné, pri ktorých bola podľa protokolu formálne testovaná štatistická významnosť.

V štúdií ASCEMBL malo 12,7% pacientov liečených asciminibom a 13,2% pacientov liečených bosutinibom pri vstupe zachytenú jednu alebo viaceré mutácie BCR::ABL1. U pacientov liečených asciminibom bola MMR po 24 týždňoch pozorovaná u 35,3% pacientov s BCR::ABL1 mutáciou pri vstupe a u 24,8% pacientov bez nej. U pacientov liečených bosutinibom bola MMR po 24 týždňoch pozorovaná u 25% pacientov s BCR-ABL1 mutáciou pri vstupe a u 11,1% pacientov bez nej. U pacientov liečených asciminibom bola miera MMR po 24 týždňoch u pacientov, pre ktorých to bola tretia línia TKI 29,3%, štvrtá línia 25% a piata alebo ďalšia línia TKI 16,1%. U pacientov liečených bosutinibom bola miera MMR po 24 týždňoch u pacientov, pre ktorých to bola tretia línia 20%, štvrtá línia 13,8% a piata alebo ďalšia línia TKI 0%.

Kaplan-Meierov odhadovaný podiel pacientov užívajúcich asciminib a udržiavajúcich si MMR minimálne počas 72 týždňov bol 96,7% (95% IS: 87,4; 99,2).

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Scemblixom v jednej alebo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu CML (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Asciminib sa rýchlo absorbuje s mediánom dosiahnutia maximálnej hladiny v plazme ( $T_{max}$ ) 2 až 3 hodiny po perorálnom podaní, nezávisle od dávky. Geometrický priemer (geoCV%)  $C_{max}$  v stabilnom stave je 793 ng/ml (49%) a  $AUC_{tau}$  5262 ng\*h/ml (48%) po podaní asciminibu v dávke 40 mg dvakrát denne. Modely PBPK predpovedajú, že absorpcia asciminibu je približne 100% a biologická dostupnosť približne 73%.

Biologická dostupnosť asciminibu sa môže znižovať pri súčasnom podávaní s perorálnymi liekmi obsahujúcimi hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrín ako pomocnú látku. Súčasné podávanie viacerých dávok perorálneho roztoku itraconazolu obsahujúceho hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrín v množstve 8 g na dávku so 40 mg dávkou asciminibu znížilo u zdravých dobrovoľníkov  $AUC_{inf}$  asciminibu o 40,2%.

### Účinok jedla

Konzumácia jedla znižuje biologickú dostupnosť asciminibu, pričom jedlo s vysokým obsahom tukov má väčší vplyv na farmakokinetiku asciminibu ako jedlo s nízkym obsahom tukov.  $AUC$  asciminibu sa s vysokotučným jedlom znižuje o 62,3% a s nízkotučným jedlom o 30% v porovnaní so stavom nalačno (pozri časť 4.2).

### Distribúcia

Zdanlivý objem distribúcie asciminibu v stabilnom stave je na základe analýzy populačnej farmakokineticky 111 litrov. Asciminib sa distribuuje hlavne do plazmy, s priemerným pomerom krv-plazma 0,58, nezávisle od dávky, na základe *in vitro* dát. Asciminib sa na 97,3% viaže na ľudské plazmatické proteíny, nezávisle od dávky.

### Biotransformácia

Asciminib je primárne metabolizovaný prostredníctvom oxidácie mediovanej CYP3A4 a glukuronidácie mediovanej UGT2B7 a UGT2B17. Asciminib je hlavnou zložkou cirkulujúcou v plazme (92,7% podanej dávky).

## Eliminácia

Asciminib je eliminovaný hlavne vylúčením stolicou s miernym prispením vylúčením renálnou cestou. Po perorálnom podaní jednej 80 mg dávky asciminibu označeného [<sup>14</sup>C] sa u zdravých dobrovoľníkov našlo 80% dávky asciminibu v stolici a 11% v moči. Vylúčenie nezmeneného asciminibu stolicou zodpovedá 56,7% podanej dávky.

Asciminib je eliminovaný biliárnou sekréciou prostredníctvom proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP).

Celkový klírens po perorálnom podaní (CL/F) dávky 40 mg asciminibu dvakrát denne je na základe analýzy populačnej farmakokinetiky 6,31 l/hodinu. Polčas eliminácie asciminibu je medzi 7 a 15 hodinami pri dávke 40 mg dvakrát denne.

## Linearita/nelinearita

Asciminib vykazuje v rozmedzí dávkovania 10 až 200 mg podávaného raz alebo dvakrát denne mierne nadproporcionálne zvýšenie expozície v stabilnom stave (AUC a C<sub>max</sub>).

Geometrický priemerný pomer akumulácie je približne 2-násobok. Podmienky rovnovážneho stavu sa pri dávke 40 mg dvakrát denne dosahujú do 3 dní.

## In vitro hodnotenie potenciálu liekových interakcií

Asciminib je metabolizovaný viacerými dráhami, vrátane enzýmov CYP3A4, UGT2B7 a UGT2B17 a vylučovaný biliárne transportérom BCRP. Lieky inhibujúce alebo indukujúce dráhy CYP3A4, UGT a/alebo BCRP môžu meniť expozíciu asciminibom.

## Enzýmy CYP450 a UGT

*In vitro*, asciminib pri plazmatických koncentráciách dosiahnutých pri dávke 40 mg dvakrát denne reverzibilne inhibuje CYP3A4/5, CYP2C9 a UGT1A1. Asciminib môže zvýšiť expozíciu liekmi ktoré sú substrátmi CYP3A4/5 a CYP2C9 (pozri časť 4.5).

## Transportéry

Asciminib je substrátom pre BCRP a P-gp.

Asciminib inhibuje BCRP s Ki hodnotou 24 mikromoláru, P-gp s Ki hodnotou 22 mikromoláru a OATP1B s Ki hodnotou 2 mikromoláru. Na základe PBPK modelov môže asciminib zvýšiť expozíciu liekov, ktoré sú substrátmi týchto transportérov.

## Osobitné skupiny pacientov

### Vplyv pohlavia, rasy a telesnej hmotnosti

Systémová expozícia asciminibu nie je v klinicky relevantnom rozsahu ovplyvnená pohlavím, rasou alebo telesnou hmotnosťou.

### Porucha funkcie obličiek

Realizovala sa štúdia zameraná na poruchu funkcie obličiek, ktorá zahŕňala 6 osôb s normálnou funkciou obličiek (absolútna miera glomerulárnej filtrácie [aGFR] ≥90 ml/min) a 8 osôb s ťažkou poruchou funkcie obličiek nevyžadujúcich dialýzu (aGFR 15 až <30 ml/min). Po perorálnom podaní jednej 40 mg dávky asciminibu sa u osôb s ťažkým poškodením funkcie obličiek zvýšila AUC<sub>inf</sub> asciminibu o 56% a C<sub>max</sub> o 8% v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek (pozri časť 4.2). Modely populačnej farmakokinetiky naznačujú nárast mediánu AUC<sub>0-24h</sub> asciminibu v rovnovážnom stave u osôb s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek o 11,5% v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek.

### Porucha funkcie pečene

Realizovala sa štúdia zameraná na poruchu funkcie pečene, ktorá zahŕňala po 8 osôb v skupinách s normálnou funkciou pečene, miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A skóre 5-6), stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B skóre 7-9) alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C skóre 10-15). Po perorálnom podaní jednej 40 mg dávky asciminibu sa AUC<sub>inf</sub> asciminibu zvýšila u osôb s miernou poruchou pečene o 22%, so stredne ťažkou poruchou pečene o 3% a s ťažkou poruchou funkcie pečene o 66%, v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene (pozri časť 4.2).

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### Farmakológia bezpečnosti

V *in vivo* kardiologických štúdiách bezpečnosti u psov sa pozorovali stredne ťažké kardiovaskulárne účinky (zvýšená srdcová frekvencia, znížený systolický tlak, znížený priemerný arteriálny tlak a znížený arteriálny pulzný tlak), pravdepodobne pri expozíciách s AUC 12-krát väčšími, ako sa dosahujú u pacientov pri odporúčanej dávke (RD) 40 mg dvakrát denne.

### Toxicita pri opakovanom podávaní

Účinky na pankreas (zvýšenia sérovej amylázy a lipázy, lézie acinárnych buniek) sa vyskytli u psov pri expozíciách s AUC menšími, ako sa dosahujú u pacientov pri RD 40 mg dvakrát denne. Pozoroval sa trend k zotaveniu.

Zvýšenia pečeneových enzýmov a/alebo bilirubínu sa pozorovali u potkanov, psov a opíc. U potkanov a opíc sa pozorovali histopatologické zmeny na pečeni (centrilobulárna hypertrofia hepatocytov, mierna hyperplázia žľčovodu, zvýšená individuálna nekróza hepatocytov a difúzna hepatocelulárna hypertrofia). Tieto zmeny sa vyskytli pri expozíciách AUC buď rovnakých (potkany), alebo 12-násobne (psy) až 18-násobne (opice) vyšších, ako sa dosahujú u pacientov pri RD 40 mg dvakrát denne. Tieto zmeny boli úplne reverzibilné.

Účinky na hematopoetický systém (pokles erytrocytovej masy, zvýšenie pigmentu sleziny alebo kostnej drene a zvýšenie retikulocytov) sa u všetkých druhov vyskytli zhodne s miernou a regeneračnou, extravaskulárnou, hemolytickou anémiou. Tieto zmeny sa vyskytli pri expozíciách s AUC buď rovnakými (potkany), alebo 12-násobne (psy) až 14-násobne (opice) väčšími, ako sa dosahujú u pacientov pri RD 40 mg dvakrát denne. Tieto zmeny boli úplne reverzibilné.

V duodene potkanov, pri AUC expozíciách 30-násobne vyšších, ako sa dosahujú u pacientov pri RD 40 mg dvakrát denne, bola prítomná minimálna hypertrofia/hyperplázia sliznice (nárast hrúbky sliznice s častým predĺžením klkov). Táto zmena bola úplne reverzibilná.

Minimálna alebo mierna hypertrofia nadobličky a mierne až stredne závažné zníženie vakuolácie v zona fasciculata sa vyskytli pri AUC expozíciách buď ekvivalentných (opice) alebo 19-násobne (potkany) vyšších ako u pacientov pri RD 40 mg dvakrát denne. Tieto zmeny boli úplne reverzibilné.

### Karcinogenita a mutagenita

Asciminib nemal mutagénny, klastogénny ani aneugénny potenciál ani *in vitro* ani *in vivo*.

V 2-ročnej štúdiu karcinogenity na potkanoch sa pozorovali neneoplastické proliferatívne zmeny pozostávajúce z hyperplázie ovariálnych Sertolihových buniek u samíc pri dávkach rovných alebo vyšších ako 30 mg/kg/deň. Benígne nádory Sertolihových buniek vo vaječníkoch sa pozorovali u samíc potkanov pri najvyššej dávke 66 mg/kg/deň. Expozície AUC asciminibu u samíc potkanov pri dávke 66 mg/kg/deň boli vo všeobecnosti 8-krát vyššie ako tie, ktoré sa dosiahli u pacientov pri dávke 40 mg dvakrát denne.

Klinický význam týchto zistení v súčasnosti nie je známy.

## Reprodukčná toxicita

Štúdie reprodukcie na zvieratách u gravidných potkanov a králikov preukázali, že perorálne podanie asciminibu počas organogenézy indukovalo embryotoxicitu, fetotoxicitu a teratogenitu.

U potkanov sa v štúdiách embryofetálneho vývinu pozoroval mierny nárast výskytu malformácií plodu (anasarka a kardiologické malformácie) a viscerálnych a kostrových variantov. U králikov sa pozoroval zvýšený výskyt resorpcií plodu, čo svedčí pre embryofetálnu mortalitu a nízky výskyt kardiologických malformácií, čo svedčí pre teratogenitu. U potkanov, pri fetálnej hladine bez nežiaduceho účinku na plod (NOAEL) 25 mg/kg/deň, boli expozície AUC ekvivalentné tým, ktoré sa dosiahli u pacientov pri RD 40 mg dvakrát denne. U králikov, pri fetálnej NOAEL 15 mg/kg/deň, boli expozície AUC ekvivalentné tým, ktoré sa dosiahli u pacientov pri RD 40 mg dvakrát denne.

V štúdiu fertility u potkanov asciminib neovplyvnil reprodukčnú funkciu u samcov a samíc potkanov. Mierny účinok na pohyblivosť spermií a počet spermií sa pozoroval pri dávkach 200 mg/kg/deň, pravdepodobne pri expozíciách AUC 19-násobne vyšších ako expozície dosiahnuté u pacientov pri RD 40 mg dvakrát denne.

Štúdia pre- a postnatálnej vývinovej toxicity sa nevykonala.

## Fototoxicita

U myší preukázal asciminib fototoxický účinok závislý od dávky začínajúci pri dávke 200 mg/kg/deň. Pri NOAEL 60 mg/kg/deň bola expozícia v plazme na základe  $C_{max}$  15-násobná ako u pacientov pri RD 40 mg dvakrát denne.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Scemblix 20 mg a 40 mg filmom obalené tablety

monohydrát laktózy  
mikrokryštalická celulóza (E460i)  
hydroxypropylcelulóza (E463)  
sodná soľ kroskarmelózy (E468)  
polyvinylalkohol (E1203)  
oxid titaničitý (E171)  
stearát horečnatý  
mastenec (E553b)  
koloidný oxid kremičitý  
lecitín (E322)  
xantánová guma (E415)  
oxid železitý červený (E172)

#### Iba Scemblix 20 mg filmom obalené tablety

Oxid železitý žltý (E172)

#### Iba Scemblix 40 mg filmom obalené tablety

Oxid železitý čierny (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Scemblix sa dodáva v PCTFE/PVC/Alu (polychlórtřifluóretylén/ polyvinylchlorid/ hliník) blistroch obsahujúcich 10 filmom obalených tabliet.

Dostupné sú nasledujúce veľkosti balenia:

Balenia obsahujúce 20 alebo 60 filmom obalených tabliet.

Scemblix 40 mg filmom obalené tablety sú dostupné aj ako multibalenia obsahujúce 180 (3 balenia po 60) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/22/1670/001-005

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

25. august 2022

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.



## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Novartis Farmacéutica SA  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Španielsko

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Norimberg  
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### **• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

### **• Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Scemblix 20 mg filmom obalené tablety  
asciminib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje hydrochlorid asciminibu v množstve zodpovedajúcom 20 mg asciminibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

20 filmom obalených tabliet

60 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/22/1670/001	20 filmom obalených tabliet po 20 mg
EU/1/22/1670/002	60 filmom obalených tabliet po 20 mg

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Scemblix 20 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Scemblix 20 mg tablety  
asciminib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Scemblix 40 mg filmom obalené tablety  
asciminib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje hydrochlorid asciminibu v množstve zodpovedajúcom 40 mg asciminibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

20 filmom obalených tabliet

60 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP



**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/22/1670/003	20 filmom obalené tablety po 40 mg
EU/1/22/1670/004	60 filmom obalené tablety po 40 mg

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Scemblix 40 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE  
VONKAJŠIA ŠKATUĽA MULTIBALENIA (VRÁTANE BLUE BOX)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Scemblix 40 mg filmom obalené tablety  
asciminib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje hydrochlorid asciminibu v množstve zodpovedajúcom 40 mg asciminibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

Multibalenie: 180 (3 x 60) filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/22/1670/005

180 (3 x 60) filmom obalených tabliet po 40 mg

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Scemblix 40 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**PRECHODNÁ ŠKATUĽA V MULTIBALENÍ (BEZ BLUE BOX)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Scemblix 40 mg filmom obalené tablety  
asciminib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje hydrochlorid asciminibu v množstve zodpovedajúcom 40 mg asciminibu.

**3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTKO**

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

60 filmom obalených tabliet  
Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/22/1670/005

180 (3 x 60) filmom obalených tabliet po 40 mg

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Scemblix 40 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Scemblix 40 mg tablety  
asciminib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Scemblix 20 mg filmom obalené tablety

### Scemblix 40 mg filmom obalené tablety

asciminib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Scemblix a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Scemblix
3. Ako užívať Scemblix
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Scemblix
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

## 1. Čo je Scemblix a na čo sa používa

### Čo je Scemblix

Scemblix obsahuje liečivo asciminib, ktoré patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory proteínkinázy.

### Na čo sa Scemblix používa

Scemblix je liek proti rakovine, ktorý sa používa na liečbu dospelých pacientov s druhom rakoviny krvi (leukémiou), nazvanou chronická myelocytová leukémia v chronickej fáze s pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph+ CML-CP). Podáva sa pacientom, ktorí sa už liečili dvoma alebo viacerými liekmi proti rakovine nazývanými inhibítory tyrozínkinázy.

### Ako Scemblix účinkuje

Pri Ph+ CML telo tvorí veľký počet abnormálnych bielych krviniek. Scemblix blokuje aktivitu bielkoviny (BCR::ABL1) tvorenej týmito abnormálnymi bielymi krvinkami a zastavuje ich delenie a rast.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, ako tento liek účinkuje, alebo prečo vám predpísali tento liek, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Scemblix

### Neužívajte Scemblix

- ak ste alergický na asciminib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).



## Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Scemblix, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- Ak máte alebo ste mali silnú bolesť v hornej časti brucha, ktorú mohli spôsobovať ťažkosti s pankreasom (zápal pankreasu, pankreatitída).
- Ak ste kedykoľvek v minulosti mali, alebo by ste teraz mohli mať infekciu hepatitídy B. Je to preto, lebo Scemblix by mohol spôsobiť opätovné aktivovanie hepatitídy B. Pred začiatkom liečby váš lekár dôkladne skontroluje, či nemáte prejavy tejto infekcie.

## Ak sa u vás počas liečby Scemblixom objaví niektorá z nasledujúcich udalostí, ihneď o tom informujte svojho lekára alebo lekárnika:

- ak budete pociťovať slabosť, spontánne krvácanie alebo tvorbu modrín a časté infekcie s príznakmi ako horúčka, zimnica, bolesť hrdla alebo vredy v ústach. Môžu to byť príznaky zníženej aktivity kostnej drene, ktorej dôsledkom je myelosupresia (znížený počet bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek).
- ak krvné testy ukážu, že máte vysoké hladiny enzýmov nazývaných lipáza a amyláza (príznaky poškodenia pankreasu, nazývaného aj pankreatická toxicita).
- ak budete mať ťažkosti so srdcom alebo poruchy srdcového rytmu, ako sú nepravidelný tep alebo abnormálna elektrická aktivita srdca nazývaná predĺženie QT intervalu, ktoré možno pozorovať na elektrokardiograme (EKG).
- ak krvné testy ukážu, že máte nízku hladinu draslíka alebo horčíka (hypokalémia alebo hypomagnezémia).
- ak sa liečíte liekmi, ktoré môžu mať nežiaduce účinky na funkciu srdca (*torsades de pointes*) (pozri "Iné lieky a Scemblix").
- ak budete pociťovať bolesť hlavy, závrat, bolesť hrudníka alebo dýchavičnosť (možné príznaky vysokého krvného tlaku, nazývaného aj hypertenzia).

## Sledovanie počas liečby Scemblixom

Váš lekár bude pravidelne sledovať váš stav, aby skontroloval, či má liečba želaný účinok. Počas liečby vám budú pravidelne robiť vyšetrenia vrátane krvných testov. Tieto testy budú sledovať:

- počty krvných buniek (biele krvinky, červené krvinky a krvné doštičky).
- hladiny enzýmov pankreasu (amyláza a lipáza).
- hladiny elektrolytov (draslík, horčík).
- tep srdca a krvný tlak.

## Deti a dospelujúci

Nedávajte tento liek deťom a dospelujúcim mladším ako 18 rokov.

## Iné lieky a Scemblix

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky. Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi najmä, ak užívate:

- Lieky obvykle používané na liečbu epileptických záchvatov, ako je karbamazepín, fenobarbital alebo fenytoín.
- Lieky používané na liečbu bolesti a/alebo ako sedatíva pred alebo počas lekárskeho alebo chirurgického zákroku, ako je alfentanil alebo fentanyl.
- Lieky používané na liečbu migrény alebo demencie, ako je dihydroergotamín alebo ergotamín.
- Lieky, ktoré môžu mať nežiaduce účinky na elektrickú aktivitu srdca (*torsades de pointes*), ako je bepridil, chlorochín, klaritromycín, halofantrín, haloperidol, metadón, moxifloxacín alebo pimozid.
- Lieky používané na zníženie zrážanlivosti krvi, ako je warfarín.
- Lieky používané na liečbu závažného zápalu čriev alebo závažného reumatického zápalu kĺbov, napríklad sulfasalazín.
- Lieky používané na liečbu rakoviny, závažného reumatického zápalu kĺbov, alebo psoriázy, napríklad metotrexát.
- Lieky používané na zníženie hladiny cholesterolu v krvi, napríklad pravastatín, atorvastatín, pitavastatín, rosuvastatín a simvastatín.
- Ľubovník bodkovaný (známy aj ako *Hypericum perforatum*), rastlinný liek používaný na liečbu depresie.

Ak už užívate Scemblix, povedzte svojmu lekárovi, ak vám predpíše akýkoľvek nový liek.

Ak si nie ste istý, či váš liek je jedným z liekov uvedených vyššie, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

### **Scemblix a jedlo a nápoje**

Tento liek neužívajte súčasne s jedlom. Užite ho minimálne 2 hodiny po a 1 hodinu pred akýmkoľvek jedlom. Viac informácií pozri v "Kedy užívať Scemblix" v časti 3.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

#### Tehotenstvo

Scemblix môže poškodiť vaše nenarodené dieťa. Ak ste žena v plodnom veku, váš lekár sa s vami porozpráva o možných rizikách jeho užívania počas tehotenstva alebo dojčenia.

Ak ste žena v plodnom veku, lekár vám možno pred začatím liečby Scemblixom urobí tehotenský test.

Ak počas užívania Scemblixu otehotniete, alebo si myslíte, že by ste mohli byť tehotná, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

#### Rada ohľadom antikoncepcie pre ženy

Ak ste žena v plodnom veku, musíte počas užívania Scemblixu a najmenej 3 dni po ukončení liečby používať účinnú antikoncepciu, aby ste sa vyhli otehotneniu. O účinných metódach antikoncepcie sa poraďte so svojim lekárom.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa Scemblix vylučuje do materského mlieka. Preto by ste mali počas jeho užívania a najmenej 3 dni po ukončení liečby prerušiť dojčenie.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Tento liek nemá žiaden alebo má len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak po užití lieku pociťujete vedľajšie účinky (ako je závrat alebo poruchy videnia), ktoré by mohli ovplyvniť vašu schopnosť bezpečne viesť vozidlo alebo obsluhovať náradie alebo stroje, vyhnite sa týmito aktivitám, kým účinok nevyhynie.

### **Scemblix obsahuje laktózu a sodík**

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako užívať Scemblix**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

### **Koľko Scemblixu užívať**

Váš lekár vám povie, presne koľko tabliet máte denne užívať a ako ich máte užívať.

Odporúčaná dávka je 1 tableta Scemblixu 40 mg dvakrát denne. Užite 1 tabletu a následne užite druhú približne o 12 hodín neskôr.

V závislosti od vašej odpovede na liečbu a možných vedľajších účinkov vám lekár môže dávku znížiť, dočasne liečbu prerušiť, alebo liečbu trvalo ukončiť.

### **Kedy užívať Scemblix**

Užívajte Scemblix:

- najmenej 2 hodiny po akomkoľvek jedle
- následne počkajte najmenej 1 hodinu, kým budete opäť jesť.

Užívanie tohto lieku každý deň v rovnakom čase vám pomôže si spomenúť, kedy máte liek užiť.

### **Ako užívať Scemblix**

Tablety Scemblix prehltnite celé a zapite pohárom vody. Tablety nedeľte, nedrvtvte, ani nežujte aby sa zaistila správna dávka.

### **Ako dlho užívať Scemblix**

Pokračujte v užívaní tohto lieku tak dlho, ako vám povie váš lekár. Toto je dlhodobá liečba, ktorá môže trvať mesiace alebo roky. Váš lekár bude pravidelne sledovať váš zdravotný stav, aby si overil, či má liečba požadovaný účinok.

Ak máte otázky o tom, ako dlho užívať tento liek, porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

### **Ak užijete viac Scemblixu, ako máte**

Ak užijete príliš veľa tabliet, alebo ak niekto iný omylom užije váš liek, ihneď sa obráťte na lekára. Ukážte škatuľu lieku Scemblix. Môže byť potrebné lekárske ošetrovanie.

### **Ak zabudnete užiť Scemblix**

Ak máte ďalšiu dávku užiť za menej ako 6 hodín, vynechajte zmeškanú dávku a nasledujúcu dávku užite v obvyklom čase.

Ak máte ďalšiu dávku užiť za viac ako 6 hodín, užite zmeškanú dávku a nasledujúcu dávku užite v obvyklom čase.

### **Ak prestanete užívať Scemblix**

Neprestaňte užívať tento liek bez toho, aby ste to konzultovali s vaším lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

### **Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné**

Ak sa u vás objaví akýkoľvek závažný nežiaduci účinok, ihneď prestaňte liek užívať a informujte svojho lekára.

### **Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- spontánne krvácanie alebo tvorba modrín (prejavy nízkeho počtu krvných doštičiek, trombocytopenie)
- horúčka, bolesť hrdla, časté infekcie (prejavy nízkeho počtu bielych krviniek, neutropenie)

### **Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- nepravidelný tep srdca, zmena v elektrickej aktivite srdca (predĺženie QT intervalu)
- horúčka nad 38°C súvisiaca s nízkym počtom bielych krviniek (febrilná neutropenia)

### **Iné možné vedľajšie účinky**

Iné vedľajšie účinky sú uvedené v zozname nižšie. Ak sa tieto nežiaduce účinky stanú závažnými, informujte svojho lekára alebo lekárnika.

#### **Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- infekcie nosa a hrdla (infekcia horných dýchacích ciest)
- únava, vyčerpanie, bledá koža (prejavy nízkeho počtu červených krviniek, anémie)
- bolesť hlavy, závrat, bolesť hrudníka, dýchavičnosť (prejavy vysokého krvného tlaku, hypertenzie)
- bolesť hlavy
- závrat
- kašeľ
- vracanie
- hnačka
- nevoľnosť
- bolesť brucha
- vyrážka
- bolesť svalov, kostí a kĺbov (svalovokostrová bolesť)
- bolesť kĺbov (artralgia)
- únava (vyčerpanie)
- svrbenie (pruritus)

#### **Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- horúčka, kašeľ, sťažené dýchanie, sipot (prejavy infekcií dolných dýchacích ciest)
- chrípka
- strata chuti do jedla
- zahmlené videnie
- suchosť očí
- búšenie srdca
- bolesť hrudníka, kašeľ, štikútka, rýchle dýchanie, hromadenie tekutiny v priestore medzi pľúcami a hrudnou dutinou, ktoré v závažných prípadoch môže spôsobiť zástavu dýchania (pleurálny výpotok)
- dýchavičnosť, sťažené dýchanie (prejavy dyspnoe)
- bolesť hrudníka (nekardiologická bolesť hrudníka)
- silná bolesť v hornej časti brucha (prejav zápalu pankreasu, pankreatitídy)
- svrbivá vyrážka (žihľavka)
- horúčka (pyrexia)
- generalizovaný opuch (edém)

#### **Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- alergické reakcie ktoré môžu zahŕňať vyrážku, žihľavkovitú vyrážku, ťažkosti s dýchaním a nízky krvný tlak (precitlivosť)

### **Abnormálne (nezvyčajné) výsledky krvných testov**

Počas liečby môžu byť výsledky krvných testov abnormálne, čo môže vášmu lekárovi poskytnúť informácie o funkcii vašich orgánov. Napríklad:

#### **Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- vysoké hladiny enzýmov lipáza a amyláza (funkcia pankreasu)
- vysoké hladiny enzýmov aminotransferáz, ktoré zahŕňajú alanínaminotransferázu (ALT), aspartátaminotransferázu (AST) a gamaglutamyltransferázu (GGT) (funkcia pečene)
- vysoké hladiny tukov/lipidov

#### **Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- vysoká hladina látky bilirubín (funkcia pečene)
- vysoká hladina enzýmu kreatínfosfokináza (funkcia svalov)
- vysoká hladina cukru v krvi

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### **5. Ako uchovávať Scemblix**

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte pri teplote do 25°C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete akékoľvek poškodenia obalu alebo ak sú prítomné akékoľvek známky nedovoleného zaobchádzania.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

### **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

#### **Čo Scemblix obsahuje**

- Liečivo je asciminib.  
Každá 20 mg filmom obalená tableta obsahuje hydrochlorid asciminibu v množstve zodpovedajúcom 20 mg asciminibu.  
Každá 40 mg filmom obalená tableta obsahuje hydrochlorid asciminibu v množstve zodpovedajúcom 40 mg asciminibu.
- Ďalšie zložky sú:  
20 mg a 40 mg filmom obalené tablety: monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza (E460i), hydroxypropylcelulóza (E463), sodná soľ kroskarmelózy (E468), polyvinylalkohol (E1203), oxid titaničitý (E171), stearát horečnatý, mastenec (E553b), koloidný oxid kremičitý, lecitín (E322), xantánová guma (E415), oxid železitý červený (E172).  
Iba 20 mg filmom obalené tablety: oxid železitý žltý (E172)  
Iba 40 mg filmom obalené tablety: oxid železitý čierny (E172).  
Pozri “Scemblix obsahuje laktózu a sodík” v časti 2.

#### **Ako vyzerá Scemblix a obsah balenia**

Scemblix 20 mg filmom obalené tablety (tablety): svetlo žltá, okrúhla, bikonvexná tableta so skosenými hranami s približne 6 mm priemerom, s vyrazeným logom spoločnosti na jednej strane a číslom “20” na druhej strane.

Scemblix 40 mg filmom obalené tablety (tablety): fialovobiela, okrúhla, bikonvexná tableta so skosenými hranami s približne 8 mm priemerom, s vyrazeným logom spoločnosti na jednej strane a číslom “40” na druhej strane.

Scemblix sa dodáva v blistroch obsahujúcich 10 filmom obalených tabliet.

K dispozícii sú nasledujúce veľkosti balení:  
Balenia obsahujúce 20 alebo 60 filmom obalených tabliet.

Scemblix 40 mg filmom obalené tablety sú dostupné aj ako multibalenia obsahujúce 180 (3 balenia po 60) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

#### **Výrobca**

Novartis Farmacéutica SA  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Španielsko

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Norimberg  
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **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

#### **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

**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

**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

**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

**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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu>.