

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Scemblix 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Scemblix 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### Scemblix 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 21,62 mg astsiminiibvesinikkloriidi, mis vastab 20 mg astsiminiibile.

#### Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 43 mg laktoosmonohüdraati.

### Scemblix 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 43,24 mg astsiminiibvesinikkloriidi, mis vastab 40 mg astsiminiibile.

#### Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 86 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

### Scemblix 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kahvatukollased ümmargused kaksikkumerad kaldservadega ligikaudu 6 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrukis ettevõtte logo ja teisel küljel „20“.

### Scemblix 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Lillakasvalged ümmargused kaksikkumerad kaldservadega ligikaudu 8 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrukis ettevõtte logo ja teisel küljel „40“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Scemblix on näidustatud Philadelphia kromosoom-positiivse kroonilise müeloidleukeemia (Ph+ KML) kroonilise faasi raviks täiskasvanutel, keda on varem ravitud kahe või enama türosiinkinaasi inhibiitoriga (vt lõik 5.1).

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama leukeemia diagnoosimises ja ravis kogenud arst.

### Annustamine

Soovitatav annus on 40 mg kaks korda ööpäevas ligikaudu 12-tunnise vahega.

### Vahelejäänud annus

Kui annuse vahelejäämisest on möödunud vähem kui 6 tundi, tuleb see võtta ja järgmine annus võtta ettenähtud ajal.

Kui annuse vahelejäämisest on möödunud rohkem kui umbes 6 tundi, tuleb see vahele jätta ja järgmine annus võtta ettenähtud ajal.

### Ravi kestus

Ravi astsiminiibiga tuleb jätkata seni, kuni on täheldatav kliiniline kasu või kuni vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

### Annuse kohandamine kõrvaltoimete korral

Algannus on 40 mg kaks korda ööpäevas, samas kui vähendatud annus on 20 mg kaks korda ööpäevas. Annust saab muuta lähtuvalt individuaalsest ohutusest ja taluvusest, nagu näidatud tabelis 1. Kui patsient ei talu annust 20 mg kaks korda ööpäevas, tuleb ravi astsiminiibiga lõpetada.

**Tabel 1 Astsiminiibi annuse muutmise ajakava kõrvaltoimete vähendamiseks**

<b>Kõrvaltoime</b>	<b>Annuse muutmine</b>
<b>Trombotsütopeenia ja/või neutropeenia</b>	
Neutrofiilide absoluutarv on $< 1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $< 50 \times 10^9/l$	Katkestada astsiminiibi manustamine, kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $\geq 50 \times 10^9/l$ . Kui taastub <ul style="list-style-type: none"><li>• 2 nädala jooksul: jätkata algannusega.</li><li>• Rohkem kui 2 nädala jooksul: jätkata vähendatud annusega.</li></ul> Korduva raske trombotsütopeenia ja/või neutropeenia korral katkestada astsiminiibi manustamine, kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $\geq 50 \times 10^9/l$ , seejärel jätkata vähendatud annusega.
<b>Asümptomaatiline amülaasi ja/või lipaasi sisalduse suurenemine</b>	
Väärtuse suurenemine $> 2$ korda üle ULNi	Katkestada astsiminiibi manustamine, kuni taastub tase $< 1,5$ korda üle ULNi. <ul style="list-style-type: none"><li>• Kui taastub: jätkata vähendatud annusega. Kui kõrvaltoimed tekivad vähendatud annusega, lõpetada ravi.</li><li>• Kui ei taastu: lõpetada ravi. Pankreatiidi välistamiseks tuleb teha diagnostilised analüüsid.</li></ul>
<b>Mittehematoloogilised kõrvaltoimed</b>	
3. või kõrgema <sup>1</sup> astme kõrvaltoimed	Katkestada astsiminiibi manustamine, kuni taastub 1. või madalam aste. <ul style="list-style-type: none"><li>• Kui taastub: jätkata vähendatud annusega.</li><li>• Kui ei taastu: lõpetada ravi.</li></ul>

ULN – normi ülemine piir (*upper limit of normal*)

<sup>1</sup> USA Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete ühtsete terminoloogiliste kriteeriumide (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE*) v 4.03 järgi.

### Erirühmad

#### *Eakad*

65-aastastel või vanematel patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

#### *Neerukahjustus*

Kerge, mõõduka ega raske neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

#### *Maksakahjustus*

Kerge, mõõduka ega raske maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

#### *Lapsed*

Scemblixi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Scemblix on suukaudne. Õhukese polümeerikattega tabletid tuleb alla neelata tervelt koos klaasitäie veega. Tablette ei tohi poolitada, purustada ega närida.

Tablette tuleb võtta suu kaudu ja söömata. Söömist tuleb vältida vähemalt 2 tundi enne ja 1 tund pärast astsiminiibi võtmist (vt lõik 5.2).

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Müelosupressioon

Astsiminiibi saavatel patsientidel on tekkinud trombotsütopeenia, neutropeenia ja aneemia. Ravi ajal astsiminiibiga on teatatud raskest (NCI CTCAE 3. või 4. aste) trombotsütopeeniast ja neutropeeniast (vt lõik 4.8). Müelosupressioon oli üldjuhul pöörduv ja selle leevendamiseks kasutati ajutist ravi katkestamist. Kolme esimese ravikuu jooksul tuleb hemogramm teha iga kahe nädala tagant, seejärel üks kord kuus või kliinilisel näidustusel. Patsiente tuleb jälgida müelosupressiooni nähtude ja sümptomite suhtes.

Lähtuvalt trombotsütopeenia ja/või neutropeenia raskusastmest tuleb annustamine ajutiselt peatada, annust vähendada või ravi lõpetada, nagu näidatud tabelis 1 (vt lõik 4.2).

#### Pankreasetoksilisus

Astsiminiibi saavatel patsientidel esines pankreatiiti ja seerumi lipaasi ja amülaasi asümptomaatilist tõusu, sealhulgas raskeid reaktsioone (vt lõik 4.8).

Ravi ajal astsiminiibiga tuleb seerumi lipaasi- ja amülaasisaldust kontrollida üks kord kuus või vastavalt kliinilisele näidustusele. Patsiente tuleb pankreasetoksilisuse nähtude ja sümptomite suhtes jälgida. Patsiente, kellel on anamneesis pankreatiit, tuleb kontrollida sagedamini. Kui seerumi lipaasi- ja amülaasisalduse suurenemisega kaasnevad abdominaalsed sümptomid, tuleb ravi ajutiselt katkestada ja kaaluda pankreatiidi välistamiseks sobivaid diagnostilisi uuringuid (vt lõik 4.2).

Lähtuvalt seerumi lipaasi- ja amülaasisalduse suurenemise raskusastmest tuleb annustamine ajutiselt peatada, annust vähendada või ravi lõpetada, nagu näidatud tabelis 1 (vt lõik 4.2).

### QT-intervalli pikenemine

Astsiminiibi saanud patsientidel on esinenud QT-intervalli pikenemist (vt lõik 4.8).

Elektrokardiogramm on soovitatav teha enne ravi alustamist astsiminiibiga ja vastavalt kliinilisele näidustusele ravi ajal. Enne astsiminiibi manustamist tuleb hüpokaleemia ja hüpomagneseemia korrigeerida ning jälgida ravi ajal vastavalt kliinilisele näidustusele..

Ettevaatlik tuleb olla astsiminiibi samaaegsel manustamisel ravimpreparaatidega, millel on teadaolev *torsades de pointes*'i tekke risk (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

### Hüpertensioon

Astsiminiibi saanud patsientidel on esinenud hüpertensiooni, sealhulgas rasket hüpertensiooni (vt lõik 4.8).

Ravi ajal astsiminiibiga tuleb hüpertensiooni ja teisi kardiovaskulaarseid riskifaktoreid jälgida ja tavapäraselt ravida.

### B-hepatiidi reaktivatsioon

Pärast teiste BCR::ABL1 türosiinkinaasi inhibiitorite (TKI-de) kasutamist on esinenud B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktiveerumist neil patsientidel, kes on selle viiruse kroonilised kandjad. Enne ravi alustamist astsiminiibiga tuleb patsiente kontrollida HBV-infektsiooni suhtes. Astsiminiibiga ravi vajavaid HBV viirusekandjaid tuleb kogu ravi ajal ning mitme kuu jooksul pärast ravi lõppu hoolikalt jälgida aktiivse HBV-infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes.

### Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

### Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes õhukese polümeerikattega tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Ravimpreparaadid, millega on teadaolevalt seotud *torsades de pointes*'i tekke risk

Ettevaatlik tuleb olla astsiminiibi samaaegsel manustamisel ravimpreparaatidega, millel on teadaolev *torsades de pointes*'i tekke risk, sealhulgas, aga mitte ainult bepridiil, klorokviin, klaritromütsiin, halofantriin, haloperidool, metadoon, moksifloksatsiin või pimosiid (vt lõik 5.1).

### Ravimid, mis võivad vähendada astsiminiibi kontsentratsiooni plasmal

#### Tugevad CYP3A4 indutseerijad

Samaaegse tugeva CYP3A4 indutseerija (rifampitsiin) manustamine tervetele isikutele, kes said astsiminiibi ühekordse 40 mg annuse, vähendas astsiminiibi AUC<sub>inf</sub> 15% ja C<sub>max</sub> suurenes 9%.

Ettevaatlik tuleb olla astsiminiibi samaaegsel manustamisel tugevate CYP3A4 indutseerijatega, sealhulgas, aga mitte ainult karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin või liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*), mis võib astsiminiibi efektiivsust vähendada.

## Ravimpreparaadid, mille plasmakontsentratsioon võib astsiminiibi mõjul muutuda

### Kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A4 substraadid

Astsiminiibi ja CYP3A4 substraadi (midasolaam) koosmanustamisel tervetele isikutele, kes said kaks korda ööpäevas 40 mg astsiminiibi, suurenesid midasolaami  $AUC_{inf}$  ja  $C_{max}$  vastavalt 28% ja 11%.

Ettevaatlik tuleb olla astsiminiibi samaaegsel manustamisel teadaolevalt kitsas terapeutilise indeksiga CYP3A4 substraatidega, sealhulgas, aga mitte ainult CYP3A4 substraadid fentanüül, alfentanüül, dihidroergotamiin ja ergotamiin (vt lõik 5.2). Astsiminiibi annuse kohandamine ei ole vajalik.

### CYP2C9 substraadid

Tervetel isikutel, kes said kaks korda ööpäevas 40 mg astsiminiibi, suurenesid astsiminiibi ja CYP2C9 substraadi (varfariin) koosmanustamisel S-varfariini  $AUC_{inf}$  ja  $C_{max}$  vastavalt 41% ja 8%.

Ettevaatlik tuleb olla astsiminiibi manustamisel samaaegselt teadaolevalt kitsas terapeutilise indeksiga CYP2C9 substraatidega, sealhulgas, aga mitte ainult fenütoiin ja varfariin (vt lõik 5.2). Astsiminiibi annuse kohandamine ei ole vajalik.

### OATP1B või BCRP substraadid või samaaegselt mõlema transporteri substraadid

Arvestades PBPK modelleerimise tulemusi, tuleb ettevaatust rakendada astsiminiibi samaaegsel manustamisel OATP1B või BCRP või samaaegselt mõlema transporteri substraadiga, kaasa arvatud sulfasalasiini, metotreksaadi, pravastatiini, atorvastatiini, pitavastatiini, rosuvastatiini ja simvastatiiniga. Kliinilist ravimite koostoimeuuringut ei ole tehtud.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon

Rasestumisvõimelisi naisi tuleb enne ravi alustamist astsiminiibiga kontrollida võimaliku raseduse suhtes.

Seksuaalselt aktiivsed rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal astsiminiibiga ja vähemalt 3 päeva pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (meetodid, millega rasestumismäär on alla 1%).

### Rasedus

Astsiminiibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Astsiminiibi ei tohi kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Patsiendile tuleb rääkida võimalikust riskist lootele, mis tekib astsiminiibi kasutamisega raseduse ajal või kui patsient rasestub astsiminiibi kasutamise ajal.

### Imetamine

Ei ole teada, kas astsiminiib/metaboliidid erituvad rinnapiima. Andmed astsiminiibi toime kohta rinnapiima saavale vastsündinule/imikule või piimatekkele puuduvad. Rinnapiima saavatel vastsündinutel/imikutel võivad tekkida tõsised kõrvaltoimed, mistõttu tuleb imetamine katkestada ravi ajaks ja vähemalt kolmeks päevaks pärast ravi lõpetamist astsiminiibiga.

### Fertiilsus

Puuduvad andmed astsiminiibi mõju kohta inimese fertiilsusele. Rottide fertiilsusuuringutes ei mõjutanud astsiminiib isas- ega emasrottide sigivust. Siiski täheldati annusega 200 mg/kg/ööpäevas rottidel kõrvaltoimeid spermide liikuvusele ja arvule (vt lõik 5.3). Olulisus inimestele ei ole teada.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Astsiminiibi ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kuid patsientidel, kellel tekib pearinglus, väsimus või muud kõrvaltoimed (vt lõik 4.8), mis võivad mõjutada autojuhtimise või masinate kasutamise võimet, on soovitatav neist tegevustest kuni kõrvaltoimete möödumiseni hoiduda.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Astsiminiibi saavatel patsientidel olid kõige sagedasemateks (tekkesagedus  $\geq 20\%$ ) mis tahes raskusastmega kõrvaltoimeteks luu-lihaskonna valu (37,1%), ülemiste hingamisteede infektsioonid (28,1%), trombotsütopeenia (27,5%), väsimus (27,2%), peavalu (24,2%), aralgia (21,6%), pankreaseensüümide sisalduse suurenemine (21,3%), kõhuvalu (21,3%), kõhulahtisus (20,5%) ja iiveldus (20,2%).

Astsiminiibi saavatel patsientidel olid kõige sagedasemateks (tekkesagedus  $\geq 5\%$ )  $\geq 3$ . astme kõrvaltoimeteks trombotsütopeenia (18,5%), neutropeenia (15,7%), pankreaseensüümide sisalduse suurenemine (12,4%), hüpertensioon (8,7%) ja aneemia (5,3%).

Rasket kõrvaltoimet tekkisid 12,4%-l astsiminiibi saavatest patsientidest. Kõige sagedasemateks ( $\geq 1\%$ ) rasketeks kõrvaltoimeteks olid pleuraefusioon (2,5%), alumiste hingamisteede infektsioonid (2,2%), trombotsütopeenia (1,7%), pürektsia (1,4%), pankreatiit (1,1%), mittekardiaalne rindkerevalu (1,1%) ja oksendamine (1,1%).

##### Kõrvaltoimete loend tabelina

Astsiminiibi üldist ohutusprofiili hinnati keskses III faasi uuringus A2301 (ASCEMBL) ja I faasi uuringus X2101 356-l patsiendil, kellel oli kroonilises faasis (KF) ja aktseleeratsiooni faasis (AF) Ph+ KML. Uuringus ASCEMBL said patsiendid astsiminiibi monoterapiiana annuses 40 mg kaks korda ööpäevas. Uuringus X2101 said patsiendid astsiminiibi monoterapiiana annuses 10...200 mg kaks korda ööpäevas ja 80...200 mg üks kord ööpäevas. Koondandmekogumis oli astsiminiibi ekspositsiooni mediaankestus 116 nädalat (vahemik 0,1...342 nädalat).

Kliinilistes uuringutes registreeritud kõrvaltoimed (tabel 2) on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed järjestatud sageduse põhjal – kõige sagedasemad kõrvaltoimed esimesena. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras. Lisaks põhinevad iga kõrvaltoime sageduskategooriad järgmisel kokkuleppel: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabel 2 Astsiniibi kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed**

Organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Ülemiste hingamisteede infektsioon <sup>1</sup>
	Sage	Alumiste hingamisteede infektsioon <sup>2</sup> , gripp
Vere- ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Trombotsütopeenia <sup>3</sup> , neutropeenia <sup>4</sup> , aneemia <sup>5</sup>
	Aeg-ajalt	Febriilne neutropeenia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Düslipideemia <sup>6</sup>
	Sage	Vähenenud söögiisu, hüperglükeemia
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu, pearinglus
Silmakahjustused	Sage	Silmakuivus, ähmane nägemine
Südamehäired	Sage	Südamepekslemine
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Hüpertensioon <sup>7</sup>
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Köha
	Sage	Pleuraefusioon, düspnoe, mittekardiaalne rindkerevalu
Seedetrakti häired	Väga sage	Pankreaseensüümide sisalduse suurenemine <sup>8</sup> , oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu <sup>9</sup>
	Sage	Pankreatiit <sup>10</sup>
Maksa ja sapiteede häired	Väga sage	Maksaensüümide sisalduse suurenemine <sup>11</sup>
	Sage	Vere bilirubiinisalduse suurenemine <sup>12</sup>
Naha- ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve <sup>13</sup>
	Sage	Urtikaaria
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Luu-lihaskonna valu <sup>14</sup> , artralgia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus <sup>15</sup> , kihelus
	Sage	Pürektsia <sup>16</sup> , ödeem <sup>17</sup>
Uuringud	Sage	Kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres
	Aeg-ajalt	QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil

<sup>1</sup> Ülemiste hingamisteede infektsioonid hõlmavad: ülemiste hingamisteede infektsioon, nasofarüngiit, farüngiit ja riniit.

<sup>2</sup> Alumiste hingamisteede infektsioonid hõlmavad: pneumoonia, bronhiit ja trahheobronhiit.

<sup>3</sup> Trombotsütopeenia hõlmab: trombotsütopeenia ja trombotsüütide arvu vähenemine.

<sup>4</sup> Neutropeenia hõlmab: neutropeenia ja neutrofiilide arvu vähenemine.

<sup>5</sup> Aneemia hõlmab: aneemia, hemoglobiinisalduse vähenemine ja normotsütaarne aneemia.

<sup>6</sup> Düslipideemia hõlmab: hüpertriglütserideemia, vere kolesteroolisisalduse suurenemine, hüperkolesteroleemia, vere triglütseriidisisalduse suurenemine, hüperlipideemia ja düslipideemia.

<sup>7</sup> Hüpertensioon hõlmab: hüpertensioon ja kõrge vererõhk.

<sup>8</sup> Pankreaseensüümide sisalduse suurenemine hõlmab: lipaasisalduse suurenemine, amülaasisalduse suurenemine ja hüperlipaseemia.

<sup>9</sup> Kõhuvalu hõlmab: kõhuvalu ja ülakõhuvalu.

<sup>10</sup> Pankreatiit hõlmab: pankreatiit ja äge pankreatiit.

<sup>11</sup> Maksaensüümide sisalduse suurenemine hõlmab:alaniini aminotransferaasi sisalduse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi sisalduse suurenemine, gammaglutamüüli transferaasi sisalduse suurenemine ja transaminaaside sisalduse suurenemine.

<sup>12</sup> Vere bilirubiinisalduse suurenemine hõlmab: vere bilirubiinisalduse suurenemine, konjugeeritud bilirubiini sisalduse suurenemine ja hüperbilirubineemia.

<sup>13</sup> Lööve hõlmab: lööve ja makulopapuloosne lööve.

<sup>14</sup> Luu-lihaskonna valu hõlmab: jäsemevalu, seljavalu, lihasevalu, luuvalu, luu-lihaskonna valu, kaelavalu, muskuloskeetaalne rindkerevalu ja luu-lihaskonnaga seotud ebamugavus.

<sup>15</sup> Väsimus hõlmab: väsimus ja asteenia.

<sup>16</sup> Pürektsia hõlmab: pürektsia ja kõrge kehatemperatuur.

<sup>17</sup> Ödeem hõlmab: ödeem ja perifeerne ödeem.



## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### Müelosupressioon

Trombotsütopeenia tekkis 27,5%-l astsiminiibi saavatest patsientidest, 3. ja 4. astme reaktsioonidest teatati vastavalt 6,7%-l ja 11,8%-l patsientidest. Patsientide seas, kellel tekkis  $\geq 3$ . astme trombotsütopeenia, oli mediaanaeg reaktsiooni esmase avaldumiseni 6 nädalat (vahemik 0,14...64 nädalat), tekkinud reaktsioonide mediaankestus oli 1,71 nädalat (95% CI: vahemik 1,43...2 nädalat). Astsiminiibi saavatest patsientidest lõpetas trombotsütopeenia tõttu ravi 2%, samas kui kõrvaltoime tõttu katkestati astsiminiibi manustamine ajutiselt 12,6%-l patsientidest.

Neutropeenia tekkis 19,4%-l astsiminiibi saavatest patsientidest, 3. ja 4. astme reaktsioonidest teatati vastavalt 7,3%-l ja 8,4%-l patsientidest. Patsientide seas, kellel tekkis  $\geq 3$ . astme neutropeenia, oli mediaanaeg reaktsioonide esmase avaldumiseni 6 nädalat (vahemik 0,14...180 nädalat), tekkinud reaktsioonide mediaankestus oli 1,79 nädalat (95% CI: vahemik 1,29...2 nädalat). Astsiminiibi saavatest patsientidest lõpetas neutropeenia tõttu ravi 1,1%, samas kui kõrvaltoime tõttu katkestati astsiminiibi manustamine ajutiselt 9,6%-l patsientidest.

Aneemia tekkis 12,9%-l astsiminiibi saavatest patsientidest, 3. astme reaktsioonid 5,3%-l patsientidest. Patsientide seas, kellel tekkis  $\geq 3$ . astme aneemia, oli mediaanaeg reaktsioonide esmase avaldumiseni 30 nädalat (vahemik 0,4...207 nädalat), tekkinud reaktsioonide mediaankestus oli 0,9 nädalat (95% CI: vahemik 0,43...2,14 nädalat). Kõrvaltoime tõttu katkestati ajutiselt astsiminiibi manustamine 0,6%-l patsientidel.

### Pankreasetoksilisus

Pankreatiit tekkis 2,5%-l astsiminiibi saavatest patsientidest, 3. astme reaktsioonid tekkisid 1,1%-l patsientidest. Kõik need reaktsioonid tekkisid I faasi uuringus (X2101). Astsiminiibi saavatest patsientidest lõpetas pankreatiidi tõttu ravi 0,6% patsientidest, samas kui kõrvaltoime tõttu katkestati astsiminiibi manustamine ajutiselt 1,1%-l patsientidest. Seerumi lipaasi- ja amülaasisalduse asümptomaatiline suurenemine tekkis 21,3%-l astsiminiibi saavatel patsientidel, 3. ja 4. astme reaktsioonid tekkisid vastavalt 10,1%-l ja 2,2%-l patsientidel. Patsientidest, kellel olid pankreaseensüümide sisaldus suurenenud, lõpetas 2,2% kõrvaltoime tõttu astsiminiibi võtmise.

### QT-intervalli pikenemine

QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil tekkis 0,8%-l astsiminiibi saavatest patsientidest. Kliinilises uuringus ASCEMBL pikenes ühel patsiendil QTcF üle 500 millisekundi (ms), sellega kaasnes QTcF pikenemine rohkem kui 60 ms võrreldes ravieelse väärtusega, ja ühel patsiendil pikenes QTcF rohkem kui 60 ms võrreldes ravieelse väärtusega.

### Hüpertensioon

Hüpertensioon tekkis 18,5%-l astsiminiibi saavatest patsientidest, 3. ja 4. astme reaktsioonidest teatati vastavalt 8,4%-l ja 0,3%-l patsientidest. Patsientide seas, kellel tekkis  $\geq 3$ . astme hüpertensioon, oli mediaanaeg reaktsioonide esmase avaldumiseni 14 nädalat (vahemik 0,1...156 nädalat). Kõrvaltoime tõttu katkestati ajutiselt astsiminiibi manustamine 0,8%-l.

### Laboratoorsete näitajate kõrvalekalded

156 patsiendist, kes said kaks korda ööpäevas 40 mg astsiminiibi, tekkis laboratoorsete näitajate kõrvalekaldeks fosfaadisisalduse vähenemine 17,9%-l (kõik raskusastmed) ja 6,4%-l (3./4. aste).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes on astsiminiibi manustatud annustes kuni 280 mg kaks korda ööpäevas, ilma et oleks ilmnenud tõendeid suurenenud toksilisuse kohta.

Kahtlustatava üleannustamise korral tuleb rakendada üldisi toetavaid võtteid ja alustada sümptomaatilist ravi.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EA06

#### Toimemehhanism

Astsiminiib on tugev ABL/BCR::ABL1 türosiinkinaasi inhibiitor. Astsiminiibi spetsiifiline sihtmärk on ABL-i müristoöüli tasku, mis läbi pärsitakse BCR::ABL1 liitvalgu ABL1 kinaasi aktiivsust.

#### Farmakodünaamilised toimed

*In vitro* pärsib astsiminiib ABL1 türosiinkinaasi aktiivsust keskmiste IC<sub>50</sub> väärtuste juures, mis jäävad alla 3 nanomooli. Patsiendilt võetud vähirakkudes pärsib astsiminiib spetsiifiliselt BCR::ABL1 kandvate rakkude proliferatsiooni IC<sub>50</sub> väärtustel vahemikus 1 kuni 25 nanomooli. Rakkudes, mis on muundatud avaldama kas BCR::ABL1 metsiktüüpi või T315I mutantvormi, pärsib astsiminiib rakukasvu IC<sub>50</sub> keskmisel väärtusel vastavalt 0,61 ± 0,21 ja 7,64 ± 3,22 nanomooli.

KML-i hiire ksenograftmudelites pärssis astsiminiib annusest sõltuvalt nende tuumorite kasvu, mis kandsid kas BCR::ABL1 metsiktüüpi või T315I mutantvormi; tuumori regressiooni täheldati annuste korral, mis ületasid vastavalt 7,5 mg/kg või 30 mg/kg kaks korda ööpäevas.

#### Südame elektrofüsioloogia

Ravi astsiminiibiga on seotud ekspositsioonist sõltuva QT-intervalli pikenemisega.

Astsiminiibi kontsentratsiooni ja Fridericia korrigeerimisega QT-intervalli ( $\Delta QTcF$ ) hinnangulise keskmise muutuse (võrreldes ravieelsega) vahelist korrelatsiooni hinnati 239-l patsiendil, kellel oli Ph+ KML või Ph+ äge lümfoblastleukeemia (ÄLL) ning kes said astsiminiibi annustes 10...280 mg kaks korda ööpäevas ja 80...200 mg üks kord ööpäevas. Hinnanguline keskmine  $\Delta QTcF$  oli 3,35 ms (90% CI ülempiir: 4,43 ms), kui 40 mg astsiminiibi manustati kaks korda ööpäevas. Vt lõik 4.4.

## Kliiniline efektiivsus ja ohutus

### Ph+ KML-i krooniline faas

Mitmekeskuselises randomiseeritud aktiivse kontrolliga avatud III faasi uuringus ASCEMBL hinnati astsiminiibi kliinilist efektiivsust ja ohutust Philadelphia-kromosoom-positiivse müeloidleukeemia kroonilise faasi (Ph+ KML-KF) ravis patsientidel, kellel ravi kahe või enama türosiinkinaasi inhibiitoriga (TKI) oli ebaõnnestunud või kellel oli tekkinud talumatus. Resistentsus viimase TKI suhtes oli määratletud kui mis tahes järgmistest: hematoloogilise või tsütogeneetilise ravivastuse puudumine 3. kuul; BCR::ABL1 rahvusvahelisel skaalal (*International Scale, IS*) > 10% 6. kuul või hiljem; Ph+ metafaase 6. kuul > 65% või 12. kuul või hiljem > 35%; täieliku hematoloogilise ravivastuse (*complete haematological response, CHR*), osalise tsütogeneetilise ravivastuse (*partial cytogenetic response, PCyR*), täieliku tsütogeneetilise ravivastuse (*complete cytogenetic response, CCyR*) või olulise molekulaarse ravivastuse (*major molecular response, MMR*) kadumine mis tahes ajahetkel; uued BCR::ABL1 mutatsioonid, mis potentsiaalselt põhjustavad uuritava ravimpreparaadi suhtes resistentsust või klonaalne evolutsioon Ph+ metafaasides mis tahes ajahetkel. Talumatus viimase TKI suhtes oli määratletud kui mittehematoloogiline toksilisus, mis ei allunud optimaalsele ravile, või kui hematoloogiline toksilisus, mis kordus pärast annuse vähendamist väikseima soovitatava annuseni.

Selles uuringus randomiseeriti suhtes 2 : 1 kokku 233 patsienti ning kihitati ravieelse olulise tsütogeneetilise ravivastuse (*major cytogenetic response, MCyR*) staatuse järgi saama kas 40 mg astsiminiibi kaks korda ööpäevas (N = 157) või 500 mg bosutiniibi üks kord ööpäevas (N = 76). Uuringusse ASCEMBL ei kaasatud patsiente, kellel oli enne uuringusse kaasamist teadaolevalt olnud mis tahes ajahetkel T315I ja/või V299L mutatsioonid. Patsiendid jätkasid ravi kuni vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või ravivastuse puudumise ilmnemiseni.

Ph+ KML-i kroonilise faasiga patsientidest olid 51,5% naised ja 48,5% mehed, vanuse mediaan oli 52 aastat (vahemik 19...83 aastat). 233-st patsiendist 18,9% olid 65-aastased või vanemad ning 2,6% 75-aastased või vanemad. Patsiendid olid euroopiidid (74,7%), asiaadid (14,2%) ja mustanahalised (4,3%). 233-st patsiendist oli 80,7%-l ja 18%-l üldseisund ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) järgi vastavalt 0 ja 1. Patsiente, kes olid varem saanud 2, 3, 4 või 5 või enamat eelnevat TKI-rea ravimit, oli vastavalt 48,1%, 31,3%, 14,6% ja 6%.

Neil patsientidel, kes said astsiminiibi, oli randomiseeritud ravi mediaankestus 103 nädalat (vahemik 0,1...201 nädalat); patsientidel, kes said bosutiniibi, oli ravi mediaankestus 31 nädalat (vahemik 1...188 nädalat).

### *Tulemused*

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli MMR-i määr 24. nädalal ja teisene tulemusnäitaja oli MMR-i määr 96. nädalal. MMR määratleti kui BCR::ABL1 IS-i suhe  $\leq 0,1\%$ . Muud teised tulemusnäitajad olid tsütogeneetilise ravivastuse (CCyR) määr 24. ja 96. nädalal, määratletud kui Philadelphia-kromosoom-positiivsete metafaaside puudumine luuüdis, kusjuures uuriti vähemalt 20 metafaasi.

Peamised efektiivsustulemused uuringust ASCEMBL on kokku võetud tabelis 3.

**Tabel 3 Efektiivsustulemused ühe või enama türosiinkinaasi inhibiitoriga ravitud patsientidel (ASCEMBL)**

	<b>Astsiminiib 40 mg kaks korda ööpäevas</b>	<b>Bosutiniib 500 mg üks kord ööpäevas</b>	<b>Erinevus (95% CI)<sup>1</sup></b>	<b>p-väärtus</b>
	<b>N = 157</b>	<b>N = 76</b>		
MMR-i määr, % (95% CI) 24. nädalaks	25,48 (18,87...33,04)	13,16 (6,49...22,87)	12,24 (2,19...22,30)	0,029 <sup>2</sup>
MMR-i määr, % (95% CI) 96. nädalaks	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>		
CCyR-i määr, % (95% CI) 24. nädalaks	40,78 (31,20...50,90)	24,19 (14,22...36,74)	17,30 (3,62...30,99)	Ei ole vormikohaselt testitud
CCyR-i määr, % (95% CI) 96. nädalaks	39,81 (30,29...49,92)	16,13 (8,02...27,67)	23,87 (10,3...37,43)	Ei ole vormikohaselt testitud

<sup>1</sup> Kohandatud ravieelse olulise tsütogeneetilise ravivastuse staatuse alusel  
<sup>2</sup> Cochrani-Manteli-Haenszeli kahepoolne test, kihitatud ravieelse olulise tsütogeneetilise ravivastuse staatuse alusel  
<sup>3</sup> CCyR-i analüüs patsientide põhjal, kellel ravieelselt CCyR puudus

Esmane ja peamised teised tulemusnäitajad olid ainsad, mille statistilist olulisust protokolliga kohaselt vormikohaselt määrati.

Uuringus ASCEMBL oli 12,7%-l astsiminiibiga ravitud patsientidest ja 13,2%-l bosutiniibiga ravitud patsientidest uuringu alguses tuvastatud üks või mitu BCR::ABL1 mutatsiooni. Astsiminiibi saanud patsientidel, kellel ravieelselt oli või ei olnud BCR::ABL1 mutatsioon, täheldati 24. nädalal MMR-i vastavalt 35,3%-l ja 24,8%-l patsientidest. Bosutiniibi saanud patsientidel, kellel ravieelselt oli mutatsioon või mitte, täheldati 24. nädalal MMR-i vastavalt 25%-l ja 11,1%-l patsientidest. Patsientidel, kellel randomiseeritud ravi tähendas kolmandat, neljandat või viiendat ja enamat TKI raviliini, oli MMR-i määr 24. nädalal astsiminiibiga ravitud patsientidel vastavalt 29,3%, 25% ja 16,1% ning bosutiniibi saanud patsientidel vastavalt 20%, 13,8% ja 0%.

Kaplani-Meieri hinnangu järgi oli astsiminiibi saanud patsientide osakaal, kellel püsis MMR vähemalt 72 nädalat, 96,7% (95% CI: 87,4...99,2).

## Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Scemblixiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta kroonilise müeloidleukeemia (KML) korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Astsiminiib imendub kiiresti, maksimaalne plasmasisalduse ( $T_{max}$ ) mediaanväärtus saavutatakse annusest sõltumata 2...3 tundi pärast suukaudset manustamist.  $C_{max}$ -i geomeetrilised keskmised (geoCV%) ja  $AUC_{tau}$  tasakaalukontsentratsioon on vastavalt 793 ng/ml (49%) ja 5262 ng\*h/ml (48%) pärast 40 mg astsiminiibi manustamist kaks korda ööpäevas. Füsioloogilise farmakokineetika mudelite järgi eeldatakse, et astsiminiibi imendumine on ligikaudu 100%, samas biosaadavus on ligikaudu 73%.

Astsiminiibi biosaadavust võib vähendada nende suukaudsete ravimpreparaatidega koosmanustamine, mille koostises on abiaine hüdroksüpropüül- $\beta$ -tsüklodekstriin. Manustades tervetele isikutele koos 40 mg astsiminiibiga mitu annust itrakonasooli suukaudset lahust, mis sisaldas annuse kohta kokku 8 g hüdroksüpropüül- $\beta$ -tsüklodekstriini, vähenes astsiminiibi AUC<sub>inf</sub> 40,2%.

#### Toidu toime

Toidu tarbimine vähendab astsiminiibi biosaadavust, seejuures on rasvarikka eine mõju astsiminiibi farmakokineetikale tugevam kui vähese rasvasisaldusega einel. Võrreldes söömata olekus manustamisega väheneb astsiminiibi AUC rasvarikka eine korral 62,3% ja rasvavaese eine korral 30% (vt lõik 4.2).

#### Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi järgi on astsiminiibi näiline jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni juures 111 liitrit. Astsiminiib jaotub peamiselt plasmasse, keskmine vere/plasma suhe on 0,58 ja *in vitro* andmete põhjal ei sõltu see annusest. Astsiminiib seondub annusest sõltumata 97,3% ulatuses inimese plasmavalkudega.

#### Biotransformatsioon

Astsiminiib metaboliseerub peamiselt CYP3A4-vahendatud oksüdatsiooni ning UGT2B7- ja UGT2B17-vahendatud glükuronisatsiooni teel. Peamine plasmas ringlev komponent on astsiminiib (92,7% manustatud annusest).

#### Eritumine

Astsiminiib eritub peamiselt roojaga, väikesel määral neerude kaudu. Pärast tervetele isikutele [<sup>14</sup>C]-märgistatud astsiminiibi ühekordse suukaudse 80 mg annuse manustamist tuvastati roojas ja uriinis vastavalt 80% ja 11% astsiminiibi annusest. Manustatud astsiminiibi annusest eritub roojaga muutumatul kujul 56,7%.

Astsiminiib eritub sapisekretsiooni teel rinnavähi resistentsuse valgu (*breast cancer-resistant protein*, BCRP) vahendusel.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal on astsiminiibi suukaudne kogukliirens (CL/F) peale 40 mg annust kaks korda ööpäevas 6,31 l/h. Kaks korda ööpäevas 40 mg astsiminiibi manustamisel on eritumise poolväärtusaeg 7...15 tundi.

#### Lineaarsus/mittelineaarsus

Annusevahemikus 10...200 mg (manustamine üks või kaks korda ööpäevas) on astsiminiibil tasakaalukontsentratsioonis annusega võrreldes proportsionaalsest pisut suurem ekspositsioon (AUC and C<sub>max</sub>).

Annusest sõltumata on kuhjumise suhte geomeetiline keskmine ligikaudu kahekordne. Annusega 40 mg kaks korda ööpäevas saabub tasakaalukontsentratsioon kolme päeva jooksul.

#### Raviainete koostoimepotentsiaali hindamine *in vitro*

Astsiminiib metaboliseerub mitme raja kaudu, sealhulgas CYP3A4, UGT2B7 ja UGT2B17 ensüümide vahendusel ja sapisekretsiooni teel transporter BCRP vahendusel. CYP3A4, UGT ja BCRP radu pärssivad või indutseerivad ravimpreparaadid võivad astsiminiibi ekspositsiooni muuta.

#### CYP450 ja UGT ensüümid

*In vitro* pärssib astsiminiib pöörduvalt CYP3A4/5, CYP2C9 ja UGT1A1 toimet plasmakontsentratsioonide juures, mis saavutatakse annusega 40 mg kaks korda ööpäevas. Astsiminiib võib suurendada ravimite ekspositsiooni, mis on CYP3A4/5 ja CYP2C9 substraadid (vt. lõik 4.5).

### Transporterid

Astsiminiib on BCRP ja P-gp substraat.

Astsiminiib pärsib BCRP, P-gp ja OATP1B toimet Ki väärtustel vastavalt 24, 22 ja 2 mikromooli. PBPK mudelite põhjal võib astsiminiibi suurendada nende transporterite substraatideks olevate ravimite ekspositsiooni.

### Eriühmad

#### Sugu, rass, kehakaal

Sugu, rass ning kehakaal ei mõjuta astsiminiibi süsteemset ekspositsiooni kliiniliselt olulisel määral.

#### Neerukahjustus

Läbi on viidud üks spetsiaalne neerukahjustuse uuring, kus osales kuus normaalse neerufunktsiooniga (absoluutne glomerulaarfiltratsiooni kiirus [aGFR]  $\geq 90$  ml/min) ja kaheksa raske neerukahjustusega (aGFR 15 kuni  $< 30$  ml/min), dialüüsi mittevajavat isikut. Pärast astsiminiibi ühekordse suukaudse 40 mg annuse manustamist suurenesid raske neerukahjustusega isikutel normaalse neerufunktsiooniga isikutega võrreldes astsiminiibi  $AUC_{inf}$  ja  $C_{max}$  vastavalt 56% ja 8% (vt lõik 4.2). Populatsiooni farmakokineetikamudelid viitavad, et võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega suureneb astsiminiibi tasakaalukontsentratsiooni  $AUC_{0-24h}$  mediaan kerge kuni mõõduka neerukahjustusega isikutel 11,5%.

#### Maksakahjustus

Läbi on viidud üks spetsiaalne maksakahjustuse uuring, milles osales kaheksa isikut nii normaalse maksafunktsiooniga, kerge maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A, skoor 5...6), mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B, skoor 7...9) kui ka raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C, skoor 10...15) rühmas. Pärast astsiminiibi ühekordse suukaudse 40 mg annuse manustamist suurenes kerge, mõõduka ja raske maksakahjustusega isikutel normaalse maksafunktsiooniga isikutega võrreldes astsiminiibi  $AUC_{inf}$  vastavalt 22%, 3% ja 66% (vt lõik 4.2).

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### Farmakoloogiline ohutus

Kardiaalse ohutuse *in vivo* ohutusuuringutes täheldati koertel mõõdukaid kardiovaskulaarseid toimeid (suurenenud südamelöögisagedus, vähenenud keskmine süstoolne rõhk, vähenenud keskmine arteriaalne rõhk ja vähenenud arteriaalne pulsirõhk) tõenäoliselt 12 korda suuremate AUC ekspositsioonidega kui patsientidel, kes said soovitatavat annust 40 mg kaks korda ööpäevas.

### Korduvtoksilisus

Koertel täheldati toimet pankreasele (seerumi amülaasi ja lipaasi aktiivsuse suurenemine, atsinaarrakkude kahjustused), kui AUC ekspositsioon oli madalam kui patsientidel, kes said soovitatavat annust 40 mg kaks korda ööpäevas. Täheldati trendi paranemise suunas.

Rottidel, koertel ja ahvidel täheldati maksaensüümide ja/või bilirubiini taseme tõusu.

Rottidel ja ahvidel täheldati maksa histopatoloogilisi muutusi (kesksagara hepatotsüütide hüpertroofia, sapijuha kerge hüperplaasia, sagenenud üksikute hepatotsüütide nekroos ja difuusne hepatotsellulaarne hüpertroofia). Need muutused tekkisid ekspositsiooni juures, mis olid AUC järgi võrdsed (rottidel) või 12...18 korda suuremad (vastavalt koertel ja ahvidel) võrreldes väärtustega, mis saavutatakse patsientidel soovitatava annusega 40 mg kaks korda ööpäevas. Need muutused olid täielikult pöörduvad.

Toimed vereloomesüsteemile (punaste vereliblede massi vähenemine, põrna või luuüdi pigmendi sisalduse suurenemine ja retikulotsüütide sisalduse suurenemine) olid kooskõlas kerge ja regeneratiivse ekstravaskulaarse hemolüütilise aneemiaga kõigil liikidel. Need muutused tekkisid ekspositsiooni juures, mis olid AUC järgi võrdsed (rottidel) või 12...14 korda suuremad (vastavalt koerad ja ahvid) võrreldes väärtustega, mis saavutatakse patsientidel soovitatava annusega 40 mg kaks korda ööpäevas. Need muutused olid täielikult pöörduvad.

Ekspositsiooni juures, mis oli AUC järgi 30 korda suurem võrreldes väärtustega, mis saavutatakse patsientidel soovitatava annusega 40 mg kaks korda ööpäevas, ilmnis rottidel minimaalne kaksteistsõrmiksoole limaskesta hüpertroofia/hüperplaasia (limaskesta paksenemine, millega sageli kaasnes soolehattude pikenemine). See muutus oli täielikult pöörduv.

Ekspositsioonide juures, mis olid AUC järgi kas võrdsed (ahvidel) või 19 korda suuremad (rottidel) võrreldes väärtustega, mis saavutatakse patsientidel annusega 40 mg kaks korda ööpäevas, tekkis neerupealiste minimaalne või kerge hüpertroofia ning kimptsooni (*zona fasciculata*) kerge kuni mõõdukas vakuolisatsioon vähenemine. Need muutused olid täielikult pöörduvad.

### Kartsinogeensus ja mutageensus

Astsiminiib ei olnud ei *in vitro* ega *in vivo* mutageenne, klastogeenne ega aneugeenne.

2-aastases rottide kartsinogeensusuuringus täheldati emasloomadel munasarja Sertoli rakkude hüperplaasiat sisaldavaid mitte-kasvajalisi proliferatiivseid muutusi 30 mg/kg ööpäevas või suuremate annuste korral. Emastel rottidel täheldati munasarjades healoomulisi Sertoli rakulisi kasvujaid 66 mg/kg ööpäevas või suuremate annuste korral. Astsiminiibi AUC ekspositsioon emastel rottidel 66 mg/kg ööpäevas annuse korral oli keskmiselt 8 korda kõrgem kui patsientidel, kes kasutasid 40 mg kaks korda ööpäevas.

Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole hetkel teada.

### Reproduktsioonitoksilisus

Loomade reproduktsiooniuuringud tiinete rottide ja küülikutega on näidanud, et astsiminiibi suukaudne manustamine organogeneesi perioodil avaldab embrüotoksilist, fetotoksilist ja teratogeenset toimet.

Embrüofetaalsetes arengu-uuringutes täheldati rottidel loote väärarendite (anasarka ja südame väärarendid) kergest sagenemist ning vistseraalsete ja luustiku anomaaliade sagenemist. Küülikutel täheldati embrüofetaalsele suremusele viitavat loodete resorbeerumise sagenemist ning teratogeensusele viitavat südame väärarendite tekkesageduse suurenemist. Rottidel oli lootele täheldatava kahjuliku toimeteta annusega (*no observed adverse effect level*, NOAEL) 25 mg/kg ööpäevas ekspositsioon AUC järgi võrdne või väiksem võrreldes sellega, mis saavutatakse patsientidel soovitatava annusega 40 mg kaks korda ööpäevas. Küülikutel oli lootele täheldatava kahjuliku toimeteta annusega 15 mg/kg ööpäevas ekspositsioon AUC järgi võrdne või väiksem võrreldes sellega, mis saavutatakse patsientidel soovitatava annusega 40 mg kaks korda ööpäevas.

Rottide fertiilsusuuringus ei avaldanud astsiminiib mõju isas- ega emasrottide sigivusele. Annustega 200 mg/kg ööpäevas, mis AUC järgi on tõenäoliselt 19 korda suurem ekspositsioon kui see, mis patsientidel saavutatakse soovitatava annusega 40 mg kaks korda ööpäevas, täheldati kergest toimet isasrottide seemnerakkude motiilsusele ja seemnerakkude arvule.

Pre- ja postnataalse arengutoksilisuse uuringut ei tehtud.

## Fototoksilisus

Alates astsiminiibi ööpäevasest annusest 200 mg/kg ilmnes hiirtel annusest sõltuv fototoksiline toime. Tähtsatava kahjuliku toimeta annusega 60 mg/kg ööpäevas oli plasmakontsentratsioon  $C_{max}$ -i järgi 15 korda suurem võrreldes ekspositsiooniga, mis patsientidel saavutatakse soovitatava annusega 40 mg kaks korda ööpäevas.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Scemblix 20 mg ja 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Laktoosmonohüdraat  
Mikrokristalliline tselluloos (E460i)  
Hüdrosüpropüütselluloos (E463)  
Naatriumkroskarmelloos (E468)  
Polüvinüülalkohol (E1203)  
Titaandioksiid (E171)  
Magneesiumstearaat  
Talk (E553b)  
Kolloidne ränidioksiid  
Letsitiin (E322)  
Ksantaankummi (E415)  
Punane raudoksiid (E172)

#### Ainult Scemblix 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollane raudoksiid (E172)

#### Ainult Scemblix 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Must raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.



## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Scemblix tarnitakse PCTFE/PVC/Alu blistrites, milles on 10 õhukese polümeerikattega tabletti.

Ravim on saadaval järgmistes pakendi suurustes:

20 või 60 õhukese polümeerikattega tabletti sisaldavad pakendid.

Scemblix 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval ka hulgipakendites, mis sisaldavad 180 (3 pakendit, igas 60) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/22/1670/001-005

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

25. august 2022

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Scemblix 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*asciminibum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab astsiminiibvesinikkloriidi, mis vastab 20 mg astsiminiibile.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainfot vt pakendi infolehest.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

20 õhukese polümeerikattega tabletti

60 õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/22/1670/001	20 õhukese polümeerikattega 20 mg tabletti
EU/1/22/1670/002	60 õhukese polümeerikattega 20 mg tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Scemblix 20 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Scemblix 20 mg tabletid  
*asciminibum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Scemblix 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*asciminibum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab astsiminiibvesinikkloriidi, mis vastab 40 mg astsiminiibile.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainfot vt pakendi infolehest.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

20 õhukese polümeerikattega tabletti

60 õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/22/1670/003	20 õhukese polümeerikattega 40 mg tabletti
EU/1/22/1670/004	60 õhukese polümeerikattega 40 mg tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Scemblix 40 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****HULGIPAKENDI VÄLISKARP (SEALHULGAS *BLUE BOX*)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Scemblix 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*asciminibum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab astsiminiibvesinikkloriidi, mis vastab 40 mg astsiminiibile.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Lisainfot vt pakendi infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

Multipakend: 180 (3 x 60) õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/22/1670/005

180 (3 x 60) õhukese polümeerikattega 40 mg tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Scemblix 40 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### HULGIPAKENDI SISEKARP (ILMA *BLUE BOX* 'ITA)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Scemblix 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*asciminibum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab astsiminiibvesinikkloriidi, mis vastab 40 mg astsiminiibile.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainfot vt pakendi infolehest.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

60 õhukese polümeerikattega tabletti  
Hulgipakendi osa. Mitte müüa eraldi.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/22/1670/005

180 (3 x 60) õhukese polümeerikattega 40 mg tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Scemblix 40 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Scemblix 40 mg tabletid  
*asciminibum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**



## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Scemblix 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid Scemblix 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid astsiminiib (*asciminibum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

#### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Scemblix ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Scemblix'i võtmist
3. Kuidas Scemblixit võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Scemblixit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Scemblix ja milleks seda kasutatakse**

##### **Mis ravim on Scemblix**

Scemblix sisaldab toimeainena astsiminiibi, mis kuulub proteiini kinaasi inhibiitoriteks nimetatavate ravimite rühma.

##### **Milleks Scemblixit kasutatakse**

Scemblix on vähiravim, mida kasutatakse teatud tüüpi verevähi (leukeemia) raviks täiskasvanutel, mida nimetatakse kroonilises faasis Philadelphia-kromosoom-positiivseks krooniliseks müeloidleukeemiaks (Ph+ KML-KF). Seda antakse patsientidele, keda on varem ravitud kahe või enama vähiravimiga, mida nimetatakse türosiinkinaasi inhibiitoriks.

##### **Kuidas Scemblix toimib**

Ph+ KML-KF korral toodab organism suurtes kogustes ebanormaalseid valgeliblesid. Scemblix blokeerib ebanormaalselt valgeliblede toodetud valgu (BCR::ABL1) toime, ning peatab nende valgeliblede jagunemise ja kasvu.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas see ravim toimib või miks see ravim on teile välja kirjutatud, rääkige oma arsti või apteekriga.

## 2. Mida on vaja teada enne Scemblixi võtmist

### Scemblixi ei tohi võtta

- kui olete astsiminiibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui teie kohta kehtib mõni järgnevast, pidage enne Scemblixi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on või on olnud tugev ülakõhuvalu, mis võib olla tingitud teie kõhunäärme probleemidest (kõhunäärme põletik ehk pankreatiit);
- kui teil on olnud või võib praegu olla B-hepatiidi infektsioon. Seda seepärast, et Scemblix võib põhjustada B-hepatiidi ägenemist. Enne ravi alustamist kontrollib arst teid hoolikalt selle infektsiooni nähtude suhtes.

### Rääkige viivitamata arstile või apteekrile, kui märkate ravi ajal Scemblixiga mis tahes järgmisi nähtusid:

- teil tekib nõrkus, spontaanne verejooks või verevalumite teke ning sagedad infektsioonid, millega kaasnevad sellised nähud nagu palavik, külmavärinad, kurguvalu või suuhaavandid. Need võivad olla nähud, mis viitavad luuüdi aktiivsuse vähenemisele, mille tagajärjel tekib müelosupressioon (valgeliblede, erütrotsüütide ja trombotsüütide arvu vähenemine);
- kui vereanalüüsid näitavad, et teil on suurenenud ensüümide lipaasi ja amülaasi sisaldus (viitavad kõhunäärme kahjustusele, nimetatakse ka pankreasetoksilisuseks);
- kui teil on südame tegevuse häire või südamerütmi häire, nagu ebaregulaarne südame tegevus või ebanormaalne elektriline südame aktiivsus, mida nimetatakse QT-intervalli pikenedamiseks, mida võib näha elektrokardiogrammil (EKG);
- kui vereanalüüsid näitavad, et teil on väike kaaliumi- või magneesiumisisaldus (hüpokaleemia või hüpomagneesemia);
- kui saate ravimeid, mis võivad avaldada südame talitlusele soovimatut toimet (*torsades de pointes*) (vt lõik „Muud ravimid ja Scemblix“);
- kui teil tekib peavalu, pearinglus, rindkerevalu või õhupuudus (võimalikud kõrge vererõhu ehk hüpertensiooni nähud).

### Jälgimine ravi ajal Scemblixiga

Teie arst kontrollib regulaarselt teie seisundit, et hinnata, kas ravil on soovitud toime. Ravi ajal tehakse teile regulaarselt uuringuid, sealhulgas vereanalüüse. Nende uuringutega kontrollitakse järgmist:

- vererakkude arvu (punalibled ehk erütrotsüüdid, valgelibled ehk leukotsüüdid ja vereliistakud ehk trombotsüüdid);
- kõhunäärme ensüümide (amülaas ja lipaas) sisaldus;
- elektrolüütide (kaalium, magneesium) sisaldus;
- südame löögisagedus ja vererõhk.

### Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 18-aastastele lastele ega noorukitele.

## **Muud ravimid ja Scemblix**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Kindlasti öelge oma arstile või apteekrile, kui kasutate:

- ravimeid, mida kasutatakse tavaliselt krambihooegade raviks, nagu karbamasepiin, fenobarbitaal või fenütoin;
- ravimeid, mida kasutatakse enne meditsiinilist protseduuri või operatsiooni või nende ajal valuvaigistina ja/või rahustina, nagu alfentanüül või fentanüül;
- migreeni või dementsuse raviks kasutatavaid ravimeid, nagu dihidroergotamiin või ergotamiin;
- ravimeid, mis võivad avaldada südame elektrilisele aktiivsusele soovimatut toimet (*torsades de pointes*), nagu bepridiil, klorokviin, klaritromütsiin, halofantriin, haloperidool, metadoon, moksifloksatsiin või pimosiid;
- verehüübivust vähendavaid ravimeid (verevedeldajaid), nagu varfariin;
- ravimeid, mida kasutatakse raske soolepõletiku või raske reumaatilise liigesepõletiku raviks, nagu sulfasalasiin;
- vähi, raske reumaatilise liigesepõletiku või psoriaasi raviks kasutatavaid ravimeid, nagu metotreksaat;
- vere kolesteroolisisalduse langetamiseks kasutatavaid ravimeid, nagu pravastatiin, atorvastatiin, pitavastatiin, rosuvastatiin ja simvastatiin;
- liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*), mis on taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni raviks).

Kui te juba võtate Scemblixi, peate oma arstile rääkima, kui teile kirjutatakse välja mõni uus ravim.

Kui te ei ole kindel, kas teie võetav ravim kuulub ülal loetletute hulka, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **Scemblix koos toidu ja joogiga**

Seda ravimit ei tohi võtta koos toiduga. Võtke ravimit vähemalt 2 tundi pärast või 1 tund enne sööki. Lisateave vt lõik 3 „Millal Scemblixit võtta“.

## **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

### Rasedus

Scemblix võib olla lootele kahjulik. Kui olete rasestumisvõimeline naine, arutab arst teiega võimalikke riske, mis kaasnevad selle võtmisega raseduse või imetamise ajal.

Kui olete rasestumisvõimeline naine, võib arst teile enne Scemblixiga ravimise alustamist teha rasedustesti.

Kui te pärast ravi alustamist Scemblixiga rasestute või arvate, et võite olla rase, rääkige sellest kohe oma arstile.

### Nõuanded naistele rasestumisvastaste vahendite kohta

Kui olete rasestumisvõimeline naine, peate ravi ajal Scemblixiga ja vähemalt 3 päeva pärast ravi lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Küsige oma arstilt, millised on efektiivsed rasestumisvastased vahendid.

### Imetamine

Ei ole teada, kas Scemblix eritub rinnapiima. Seega tuleb katkestada imetamine selle ravimi võtmise ajaks ja vähemalt 3 päevaks pärast ravimi võtmise lõpetamist.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

See ravim ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui teil pärast selle ravimi võtmist tekivad kõrvaltoimed, mis võivad mõjutada teie võimet ohutult autot juhtida või mis tahes tööriistu või masinaid kasutada (nt peeringlus või nägemishäired), tuleb teil sellistest tegevustest kuni kõrvaltoimete möödumiseni hoiduda.

### **Scemblix sisaldab laktoosi ja naatriumi**

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes õhukese polümeerikattega tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas Scemblixit võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Kui palju Scemblixit võtta**

Arst ütleb teile täpselt, mitu tabletti teil tuleb ööpäevas võtta ja kuidas neid võtta.

Soovitav annus on üks Scemblixi 40 mg tablett kaks korda ööpäevas. Võtke korraga üks tablett, teine tablett võtke ligikaudu 12 tundi hiljem.

Sõltuvalt teie reaktsioonist ravile ja võimalikest kõrvaltoimetest võib arst teie annust vähendada või ravi ajutiselt katkestada või jäädavalt lõpetada.

### **Millal Scemblixit võtta**

Scemblixit tuleb võtta:

- vähemalt 2 tundi pärast sööki,
- seejärel peate vähemalt 1 tunni söömata olema.

Selle ravimi võtmine iga päev samal kellaajal aitab teil meeles pidada, millal seda võtta.

### **Kuidas Scemblixit võtta**

Neelake tabletid alla tervelt, koos klaasitäie veega. Ärge neid poolitage, purustage ega närige, et tagada õige annuse manustamine.

### **Kui kaua Scemblixit võtta**

Võtke seda ravimit nii kaua, kui arst on teile öelnud. See on pikaajaline ravi, mis võib kesta kuid või aastaid. Teie arst kontrollib regulaarselt teie seisundit, et hinnata, kas ravil on soovitud toime.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kaua seda ravimit võtta, rääkige oma arsti või apteekriga.

### **Kui te võtate Scemblixit rohkem, kui ette nähtud**

Kui olete tablette võtnud rohkem, kui ette nähtud, või kui keegi võtab kogemata teie ravimit, pidage kohe nõu arstiga. Näidake talle pakendit. Vajalik võib olla arstiabi.

### **Kui te unustate Scemblixit võtta**

Kui järgmise annuseni on vähem kui 6 tundi, jätke unustatud annus vahele ja seejärel võtke järgmine annus ettenähtud ajal.

Kui järgmise annuseni on rohkem kui umbes 6 tundi, võtke unustatud annus ja seejärel võtke järgmine annus ettenähtud ajal.

### **Kui te lõpetate Scemblixit võtmise**

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist enne, kui arst on nii öelnud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

##### **Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised**

Kui teil tekivad tõsised kõrvaltoimed, lõpetage ravimi võtmine ja rääkige sellest kohe oma arstile.

##### **Väga sage** (võib tekkida rohkem kui 1-l inimesel 10-st)

- iseeneslik verejooks või verevalumid (vereliistakute vähesuse ehk trombotsütopeenia nähud);
- palavik, kurguvalu, sagedased infektsioonid (valgeliblede vähesuse ehk neutropeenia nähud).

##### **Aeg-ajalt** (võib tekkida kuni 1-l inimesel 100-st)

- ebaregulaarne südametegevus, muutused südame elektrilises aktiivsuses (QT-intervalli pikenemine);
- palavik üle 38 °C, mis on seotud valgeliblede vähesusega (palavikuga neutropeenia).

##### **Muud võimalikud kõrvaltoimed**

Muud võimalikud kõrvaltoimed on loetletud allpool. Kui need kõrvaltoimed muutuvad raskeks, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

##### **Väga sage** (võib tekkida rohkem kui 1-l inimesel 10-st)

- nina- ja kurguinfektsioonid (ülemiste hingamisteede infektsioon);
- väsimus, kurnatus, kahvatu nahk (erütrotsüütide vähesuse ehk aneemia nähud);
- peavalu, pearinglus, rindkerevalu, õhupuudus (kõrge vererõhu ehk hüpertensiooni nähud);
- peavalu;
- pearinglus;
- köha;
- oksendamine;
- kõhulahtisus;
- iiveldus;
- kõhuvalu (valu kõhus);
- lööve;
- lihaste, luude või liigeste valu;
- liigesvalu (artralgia);
- väsimus (kurnatus);
- sügelus (kihelus).

##### **Sage** (võib tekkida kuni 1-l inimesel 10-st)

- palavik, köha, hingamisraskused, vilisev hingamine (alumiste hingamisteede infektsioonide nähud);
- gripp;
- isutus;
- ähmane nägemine;
- silmakuivus;
- südamepekslemine;
- rindkere valu, köha, luksumine, kiire hingamine, vedeliku kogunemine kopsude ja rindkereseina vahele, mis raskel juhul võib põhjustada hingeldust (pleuraefusioon);
- õhupuudus, raskendatud hingamine (düsnoe nähud);
- rindkerevalu (mittekardiaalne rindkerevalu);
- tugev ülakõhuvalu (kõhunäärmepeletiku ehk pankreatiidi näht);
- sügelev lööve (nõgeslööve ehk urtikaaria);
- palavik (pürektsia);
- kogukeha tursed (ödeem).

##### **Aeg-ajalt** (võib tekkida kuni 1-l inimesel 100-st)

- allergiline reaktsioon, mis avaldub järgmiste nähtudena: lööve, nõgestõbi, hingamisraskused või vererõhu langus (ülitundlikkus).

### **Kõrvalekalded vereanalüüsi tulemustes**

Ravi ajal võivad elundite tööd näitavate vereanalüüside tulemused olla normist erinevad. Näiteks järgmised:

**Väga sage** (võib tekkida rohkem kui 1-l inimesel 10-st)

- ensüümide lipaasi ja amülaasi suur sisaldus (pankrease talitus);
- transaminaaside (alaniini aminotransferaas (ALAT), aspartaadi aminotransferaas (ASAT) ja gammaglutamüüli transferaas (GGT)) suur sisaldus (maksatalitus);
- rasvade/lipiidide suur sisaldus.

**Sage** (võib tekkida kuni 1-l inimesel 10-st)

- bilirubiini suur sisaldus (maksatalitus);
- ensüümi kreatiinfosfokinaas suur sisaldus (lihastalitus);
- veresuhkru suur sisaldus.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Scemblixit säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate pakendil mis tahes kahjustusi või kui pakend on rikutud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Scemblix sisaldab**

- Toimeaine on astsiminiib.  
Üks 20 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab astsiminiibvesinikkloriidi, mis vastab 20 mg-le astsiminiibile.  
Üks 40 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab astsiminiibvesinikkloriidi, mis vastab 40 mg-le astsiminiibile.
- Teised koostisosad on:  
20 mg ja 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid: laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos (E460i), hüdroksüpropüültselluloos (E463), naatriumkroskarmelloos (E468), polüvinüülalkohol (E1203), titaandioksiid (E171), magneesiumstearaat, talk (E553b), kolloidne rändioksiid, letsitiin (E322), ksantaankummi (E415), punane raudoksiid (E172).  
Ainult Scemblix 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid: kollane raudoksiid (E172).  
Ainult Scemblix 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid: must raudoksiid (E172).  
Vt lõik 2 „Scemblix sisaldab laktoosi ja naatriumi“.

### **Kuidas Scemblix välja näeb ja pakendi sisu**

Scemblix 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid): kahvatukollased ümmargused kaksikkumerad kaldservadega ligikaudu 6 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrukis ettevõtte logo ja teisel küljel „20“.

Scemblix 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid): lillakasvalged ümmargused kaksikkumerad kaldservadega ligikaudu 8 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrukis ettevõtte logo ja teisel küljel „40“.

Scemblixit tarnitakse blistrites, milles on 10 õhukese polümeerikattega tabletti.

Ravim on saadaval järgmistes pakendi suurustes:

20 või 60 õhukese polümeerikattega tabletti sisaldavad pakendid.

Scemblix 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval ka hulgipakendites, mis sisaldavad 180 (3 pakendit, igas 60) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloa hoidja**

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

### **Tootja**

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**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

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**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

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.