

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Scemblix 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
Scemblix 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Scemblix 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 21,62 mg askiminibihydrokloridia vastaten 20 mg:aa askiminibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 43 mg laktoosimonohydraattia.

Scemblix 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 43,24 mg askiminibihydrokloridia vastaten 40 mg:aa askiminibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 86 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Scemblix 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleankeltainen, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu yrityksen logo ja toiselle puolelle ”20”. Lämpimittana noin 6 mm.

Scemblix 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

Violetinvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu yrityksen logo ja toiselle puolelle ”40”. Lämpimittana noin 8 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Scemblix on tarkoitettu kroonisessa vaiheessa olevan Philadelphia-kromosomipositiivisen kroonisen myeloosin leukemian (Ph+ CP-KML) hoitoon aikuispotilaille, joita on hoidettu aiemmin vähintään kahdella tyrosiinikinaasin estäjällä (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa leukemian diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Suosittelun annos on 40 mg kahdesti vuorokaudessa noin 12 tunnin välein.

Väliin jäänyt annos

Jos annos on myöhässä vähemmän kuin 6 tuntia, se otetaan ja seuraava annos otetaan tavanomaiseen aikaan.

Jos annos on myöhässä enemmän kuin noin 6 tuntia, se jätetään väliin ja seuraava annos otetaan tavanomaiseen aikaan.

Hoidon kesto

Askiminibihoitoa jatketaan niin pitkään kuin siitä on havaittavaa kliinistä hyötyä tai kunnes ilmenee toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä.

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi

Aloitusannos on 40 mg kahdesti vuorokaudessa ja pienennetty annos 20 mg kahdesti vuorokaudessa. Annosta voidaan muuttaa yksilöllisen turvallisuuden ja siedettävyyden mukaan taulukossa 1 kuvatusti. Askiminibihoito on lopettava pysyvästi, jos potilas ei siedä 20 mg:n annosta kahdesti vuorokaudessa.

Taulukko 1 Askiminibiannoksen muutosohjeet haittavaikutusten hoitamiseksi

Haettavaikutus	Annosmuutos
Trombosytopenia ja/tai neutropenia	
Absoluuttinen neutrofiilimäärä < 1,0 x 10 ⁹ /l ja/tai trombosyyttimäärä < 50 x 10 ⁹ /l	Askiminibihoito tauotetaan, kunnes absoluuttinen neutrofiilimäärä on korjautunut tasolle ≥ 1 x 10 ⁹ /l ja/tai trombosyyttimäärä tasolle ≥ 50 x 10 ⁹ /l. Jos arvot korjautuvat <ul style="list-style-type: none">• 2 viikon kuluessa: hoito aloitetaan uudelleen aloitusannoksella.• yli 2 viikon kuluttua: hoito aloitetaan uudelleen pienennetyllä annoksella. Toistuva vaikea trombosytopenia ja/tai neutropenia: askiminibihoito tauotetaan, kunnes absoluuttinen neutrofiilimäärä on korjautunut tasolle ≥ 1 x 10 ⁹ /l ja trombosyyttimäärä tasolle ≥ 50 x 10 ⁹ /l, ja tämän jälkeen hoito aloitetaan uudelleen pienennetyllä annoksella.
Oireeton amylaasi- ja/tai lipaasiarvon suureneminen	
Suurenema > 2,0 x ULN	Askiminibihoito tauotetaan, kunnes arvo on korjautunut tasolle < 1,5 x ULN. <ul style="list-style-type: none">• Jos arvo korjautuu, hoito aloitetaan uudelleen pienennetyllä annoksella. Jos tapahtumat uusiutuvat pienennetyllä annoksella, hoito lopetetaan pysyvästi.• Jos arvo ei korjaudu, hoito lopetetaan pysyvästi. Diagnostiset kokeet on tehtävä haimatulehduksen poissulkemiseksi.
Ei-hematologiset haittavaikutukset	
Vähintään asteen 3 ¹ haittavaikutukset	Askiminibihoito tauotetaan, kunnes haitta on korjautunut asteeseen ≤ 1. <ul style="list-style-type: none">• Jos haitta korjautuu, hoito aloitetaan uudelleen pienennetyllä annoksella.• Jos haitta ei korjaudu, hoito lopetetaan pysyvästi.

ULN: viitealueen yläraja

¹Perustuu National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) -kriteereihin, versio 4.03.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa 65-vuotiaille tai sitä vanhemmille potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä, keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Scemblix-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Scemblix otetaan suun kautta. Kalvopäällysteiset tabletit niellään kokonaisina vesilasillisen kera, eikä niitä saa pilkkoa, murskata eikä pureskella.

Tabletit otetaan suun kautta ilman ruokaa. Potilaan on oltava syömättä vähintään 2 tuntia ennen askiminibiannosta ja vähintään 1 tunti askiminibiannoksen jälkeen (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Luuydinsuppressio

Askiminibia saaneilla potilailla on esiintynyt trombosytopeniaa, neutropeniaa ja anemiaa. Vaikeaa (NCI CTCAE -asteen 3 tai 4) trombosytopeniaa ja neutropeniaa on ilmoitettu askiminibihoidon aikana (ks. kohta 4.8). Luuydinsuppressio oli yleensä korjautuvaa, ja sitä pystyttiin hoitamaan keskeyttämällä hoito tilapäisesti. Täydellinen verenkuvaa on tutkittava kahden viikon välein ensimmäisten 3 hoitokuukauden ajan ja sen jälkeen kuukausittain tai kliinisen tarpeen mukaan. Potilaita on seurattava luuydinsuppression oireiden ja löydösten varalta.

Trombosytopenian ja/tai neutropenian vaikeusasteen perusteella hoito on keskeytettävä tilapäisesti, annosta on pienennettävä tai hoito on lopetettava pysyvästi taulukossa 1 kuvatun mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Haimatoksisuus

Askiminibia saaneilla potilailla on esiintynyt haimatulehdusta ja oireetonta seerumin lipaasi- ja amylaasipitoisuuksien suurenemista (myös vaikeita reaktioita) (ks. kohta 4.8).

Seerumin lipaasi- ja amylaasipitoisuudet on arvioitava kuukausittain askiminibihoidon aikana tai kliinisen tarpeen mukaan. Potilaita on seurattava haimatoksisuuden oireiden ja löydösten varalta. Seurannan tulee olla tiheämpää, jos potilaalla on anamneesissa haimatulehdus. Jos seerumin lipaasi- ja amylaasipitoisuuksien suurenemisen yhteydessä esiintyy vatsaoireita, hoito on keskeytettävä tilapäisesti ja asianmukaisia diagnostisia kokeita on harkittava haimatulehduksen poissulkemiseksi (ks. kohta 4.2).

Seerumin lipaasi- ja amylaasipitoisuuksien suurenemisen vaikeusasteen perusteella hoito on keskeytettävä tilapäisesti, annosta on pienennettävä tai hoito on lopetettava pysyvästi taulukossa 1 kuvatun mukaisesti (ks. kohta 4.2).

QT-ajan pidentyminen

Askiminibia saaneilla potilailla on esiintynyt QT-ajan pidentymistä (ks. kohta 4.8).

On suositeltavaa tehdä EKG-tutkimus ennen askiminibihoidon aloittamista ja seurata EKG-tuloksia hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan. Hypokalemia ja hypomagneemia on korjattava ennen askiminibin antoa, ja arvoja on seurattava hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan.

Varovaisuutta on noudatettava, jos askiminibia annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joihin liittyy tunnetusti *kääntyvien kärkien takykardian* riski (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Hypertensio

Askiminibia saaneilla potilailla on esiintynyt hypertensiota (myös vaikeaa hypertensiota) (ks. kohta 4.8).

Askiminibihoidon aikana hypertensiota ja muita kardiovaskulaarisia riskitekijöitä on seurattava säännöllisesti ja hoidettava tavanomaisella lääkityksellä.

Hepatiitti B:n uudelleenaktivoituminen

Hepatiitti B -viruksen (HBV) kroonisilla kantajilla on esiintynyt viruksen uudelleenaktivoitumista muiden BCR::ABL1-tyrosiinikinaasin estäjien annon jälkeen. Potilaille on tehtävä HBV-testi ennen askiminibihoidon aloittamista. Jos HBV-infektion kantaja tarvitsee askiminibihoitoa, häntä on seurattava tarkoin aktiivisen HBV-infektion oireiden ja löydösten varalta koko hoidon ajan ja useiden kuukausien ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai gluukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteet, joihin liittyy tunnetusti *kääntyvien kärkien takykardian* riski

Varovaisuutta on noudatettava, jos askiminibia annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joihin liittyy tunnetusti *kääntyvien kärkien takykardian* riski (mm. bepridiili, klorokiini, klaritromysiini, halofantriini, haloperidoli, metadoni, moksifloksasiini tai pimotsidi) (ks. kohta 5.1).

Lääkevalmisteet, jotka saattavat pienentää plasman askiminibipitoisuuksia

Vahvat CYP3A4:n induisorit

Vahvan CYP3A4:n induisorin (rifampisiinin) samanaikainen anto pienensi askiminibin AUC_{inf}-arvoa 15 % ja suurensi C_{max}-arvoa 9 % terveillä tutkittavilla, jotka saivat 40 mg:n kerta-annoksen askiminibia.

Varovaisuutta on noudatettava, jos askiminibia annetaan samanaikaisesti vahvojen CYP3A4:n indusorien kanssa (mm. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini tai mäkikuisma [*Hypericum perforatum*]), sillä askiminibin teho voi heikentyä.

Lääkevalmisteet, joiden plasmapitoisuuteen askiminibi voi vaikuttaa

CYP3A4:n substraattit, joiden terapeuttinen leveys on kapea

Askiminibin anto yhdessä CYP3A4:n substraatin (midatsolaamin) kanssa suurensi midatsolaamin AUC_{inf}-arvoa 28 % ja C_{max}-arvoa 11 % terveillä tutkittavilla, jotka saivat 40 mg askiminibia kahdesti vuorokaudessa.

Varovaisuutta on noudatettava, jos askiminibia annetaan samanaikaisesti sellaisten CYP3A4:n substraattien kanssa, joilla tiedetään olevan kapea terapeuttinen leveys (mm. CYP3A4:n substraattit fentanyl, alfentaniili, dihydroergotamiini ja ergotamiini) (ks. kohta 5.2). Askiminibiannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

CYP2C9:n substraattit

Askiminibin anto yhdessä CYP2C9:n substraatin (varfariinin) kanssa suurensi S-varfariinin AUC_{inf}-arvoa 41 % ja C_{max}-arvoa 8 % terveillä tutkittavilla, jotka saivat 40 mg askiminibia kahdesti vuorokaudessa.

Varovaisuutta on noudatettava, jos askiminibia annetaan samanaikaisesti sellaisten CYP2C9:n substraattien kanssa, joilla tiedetään olevan kapea terapeuttinen leveys (mm. fenytoiini ja varfariini) (ks. kohta 5.2). Askiminibiannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

OATP1B:n, BCRP:n tai molempien kuljettajaproteiinien substraattit

Fysiologiaan perustuvan farmakokineetiikan mallinnuksen perusteella varovaisuutta on noudatettava, jos askiminibia annetaan samanaikaisesti OATP1B:n, BCRP:n tai näiden molempien kuljettajaproteiinien substraattien kanssa. Näitä substraatteja ovat esimerkiksi sulfasalatsiini, metotreksaatti, pravastatiini, atorvastatiini, pitavastatiini, rosuvastatiini ja simvastatiini. Kliinisiä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy

Jos naispotilas voi tulla raskaaksi, raskausstatus on varmennettava ennen askiminibihoidon aloittamista.

Seksuaalisesti aktiivisten naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä (menetelmät, joihin liittyvä raskausprosentti on alle 1 %) askiminibihoidon aikana ja vähintään 3 vuorokauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Askiminibin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Askiminibin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä. Potilaalle on kerrottava, että askiminibin käyttöön raskauden aikana ja raskauden alkamiseen askiminibihoidon aikana liittyy mahdollisia sikiöön kohdistuvia riskejä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö askiminibi ja/tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Askiminibin vaikutuksesta imetettävään vauvaan tai sen vaikutuksesta maidoneritykseen ei ole tietoa. Imetettävään vauvaan kohdistuvien vakavien haittavaikutusten mahdollisuuden vuoksi imetys on keskeytettävä askiminibihoidon ajaksi ja vähintään 3 vuorokauden ajaksi hoidon päättymisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Askiminibin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Rotilla toteutetuissa hedelmällisyystutkimuksissa askiminibi ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien lisääntymistoimintoihin. Rotilla havaittiin kuitenkin haitallisia vaikutuksia siittiöiden liikkuvuuteen ja määrään annoksilla 200 mg/kg/vrk (ks. kohta 5.3). Ilmiön merkitystä ihmisille ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Askiminibilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos potilaalla kuitenkin esiintyy huimausta, uupumusta tai muita häittävaikutuksia (ks. kohta 4.8), jotka voivat vaikuttaa kykyyn selviytyä turvallisesti ajamisesta tai koneiden käytöstä, on suositeltavaa, että potilas ei tee näitä toimia ennen kuin häittävaikutus on hävinnyt.

4.8 Häittävaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät häittävaikutukset (mikä tahansa aste; ilmaantuvuus ≥ 20 %) askiminibia saaneilla potilailla olivat tuki- ja liikuntaelimistön kipu (37,1 %), ylähengitystieinfektiot (28,1 %), trombosytopenia (27,5 %), uupumus (27,2 %), päänsärky (24,2 %), nivelkipu (21,6 %), haimaentsyymipitoisuuksien suureneminen (21,3 %), vatsakipu (21,3 %), ripuli (20,5 %) ja pahoinvointi (20,2 %).

Yleisimmät \geq asteen 3 häittävaikutukset (ilmaantuvuus ≥ 5 %) askiminibia saaneilla potilailla olivat trombosytopenia (18,5 %), neutropenia (15,7 %), haimaentsyymipitoisuuksien suureneminen (12,4 %), hypertensio (8,7 %) ja anemia (5,3 %).

Vakavia häittävaikutuksia esiintyi 12,4 %:lla askiminibia saaneista potilaista. Yleisimmät vakavat häittävaikutukset (ilmaantuvuus ≥ 1 %) olivat pleuraeffuusio (2,5 %), alahengitystieinfektiot (2,2 %), trombosytopenia (1,7 %), kuume (1,4 %), haimatulehdus (1,1 %), ei-sydänperäinen rintakipu (1,1 %) ja oksentelu (1,1 %).

Häittävaikutustaulukko

Askiminibin yleinen turvallisuusprofiili on arvioitu 356:lla kroonisessa vaiheessa (CP) ja akseleraatiovaiheessa (AP) olevalla Ph+ KML -potilaalla vaiheen III avaintutkimuksessa A2301 (ASCEMBL) ja vaiheen I tutkimuksessa X2101. ASCEMBL-tutkimuksessa potilaat saivat askiminibia monoterapiana annostuksella 40 mg kahdesti vuorokaudessa. X2101-tutkimuksessa potilaat saivat askiminibia monoterapiana annostuksella 10–200 mg kahdesti vuorokaudessa ja 80–200 mg kerran vuorokaudessa. Yhdistetyssä aineistossa askiminibialtistuksen keston mediaani oli 116 viikkoa (vaihteluväli: 0,1–342 viikkoa).

Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut häittävaikutukset (taulukko 2) luetellaan MedDRA-elinjärjestelmäluokittain. Kunkin elinjärjestelmäluokan häittävaikutukset esitetään yleisyysjärjestyksessä yleisimmistä alkaen. Kunkin yleisyysluokan häittävaikutukset esitetään vakavuusjärjestyksessä vakavimmasta alkaen. Lisäksi kunkin häittävaikutuksen yleisyysluokka perustuu seuraavaan luokitukseen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Taulukko 2 Kliinisissä tutkimuksissa askiminibia saaneilla havaitut haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyysluokka	Haittavaikutus
Infektiot	Hyvin yleinen	Ylähengitystieinfektio ¹
	Yleinen	Alahengitystieinfektio ² , influenssa
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Trombosytopenia ³ , neutropenia ⁴ , anemia ⁵
	Melko harvinainen	Kuumeinen neutropenia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Dyslipidemia ⁶
	Yleinen	Heikentynyt ruokahalu, hyperglykemia
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky, huimaus
Silmät	Yleinen	Silmien kuivuus, näön hämärtyminen
Sydän	Yleinen	Sydämentykytys
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Hypertensio ⁷
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Yskä
	Yleinen	Pleuraeffuusio, hengenahdistus, ei-sydänperäinen rintakipu
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Haimaentsyymipitoisuuksien suureneminen ⁸ , oksentelu, ripuli, pahoinvointi, vatsakipu ⁹
	Yleinen	Haimatulehdus ¹⁰
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	Maksaentsyymipitoisuuksien suureneminen ¹¹
	Yleinen	Veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen ¹²
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleinen	Ihottuma ¹³
	Yleinen	Nokkosihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Tuki- ja liikuntaelimistön kipu ¹⁴ , nivelkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Uupumus ¹⁵ , kutina
	Yleinen	Kuume ¹⁶ , turvotus ¹⁷
Tutkimukset	Yleinen	Veren kreatiiniinipitoisuuden suureneminen
	Melko harvinainen	QT-ajan pidentyminen EKG-tutkimuksessa

¹ Ylähengitystieinfektio sisältää termit ylähengitystieinfektio, nenänielutulehdus, nielutulehdus ja nuha.

² Alahengitystieinfektio sisältää termit keuhkokuume, keuhkoputkentulehdus ja henkitorvi-keuhkoputkentulehdus.

³ Trombosytopenia sisältää termit trombosytopenia ja verihiutalemäärän pieneneminen.

⁴ Neutropenia sisältää termit neutropenia ja neutrofiilimäärän pieneneminen.

⁵ Anemia sisältää termit anemia, hemoglobiiniarvon pieneneminen ja normosyyttinen anemia.

⁶ Dyslipidemia sisältää termit hypertriglyseridemia, veren kolesterolipitoisuuden suureneminen, hyperkolesterolemia, veren triglyseridipitoisuuksien suureneminen, hyperlipidemia ja dyslipidemia.

⁷ Hypertensio sisältää termit hypertensio ja verenpaineen kohoaminen.

⁸ Haimaentsyymipitoisuuksien suureneminen sisältää termit lipaasipitoisuuden suureneminen, amylaasipitoisuuden suureneminen ja hyperlipasemia.

⁹ Vatsakipu sisältää termit vatsakipu ja ylävatsakipu.

¹⁰ Haimatulehdus sisältää termit haimatulehdus ja akuutti haimatulehdus.

¹¹ Maksaentsyymipitoisuuksien suureneminen sisältää termit ALAT-arvon suureneminen, ASAT-arvon suureneminen, GGT-arvon suureneminen ja transaminaasipitoisuuksien suureneminen.

¹² Veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen sisältää termit veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen, konjugoituneen bilirubiinin pitoisuuden suureneminen ja hyperbilirubinemia.

¹³ Ihottuma sisältää termit ihottuma ja makulopapulaarinen ihottuma.

¹⁴ Tuki- ja liikuntaelimistön kipu sisältää termit raajakipu, selkäkipu, lihaskipu, luustokipu, tuki- ja liikuntaelimistön kipu, niskakipu, tuki- ja liikuntaelinperäinen rintakipu ja tuki- ja liikuntaelimistön epämukavuus.

¹⁵ Uupumus sisältää termit uupumus ja astenia.

¹⁶ Kuume sisältää termit kuume ja ruumiinlämmön nousu.

¹⁷ Turvotus sisältää termit turvotus ja ääreisosien turvotus.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Luuydinsuppressio

Trombosytopeniaa esiintyi 27,5 %:lla askiminibia saaneista potilaista; asteen 3 haittaa ilmoitettiin 6,7 %:lla potilaista ja asteen 4 haittaa 11,8 %:lla potilaista. Potilailla, joille kehittyi \geq asteen 3 trombosytopenia, mediaaniaika ensimmäiseen ilmaantumiseen oli 6 viikkoa (vaihteluväli: 0,14–64 viikkoa). Trombosytopenian (mikä tahansa aste) keston mediaani oli 1,71 viikkoa (95 % lv, vaihteluväli: 1,43–2 viikkoa). Askiminibia saaneista potilaista 2 % lopetti hoidon pysyvästi trombosytopenian vuoksi ja 12,6 % keskeytti hoidon tilapäisesti kyseisen haitan takia.

Neutropeniaa esiintyi 19,4 %:lla askiminibia saaneista potilaista; asteen 3 haittaa ilmoitettiin 7,3 %:lla potilaista ja asteen 4 haittaa 8,4 %:lla potilaista. Potilailla, joille kehittyi \geq asteen 3 neutropenia, mediaaniaika ensimmäiseen ilmaantumiseen oli 6 viikkoa (vaihteluväli: 0,14–180 viikkoa). Neutropenian (mikä tahansa aste) keston mediaani oli 1,79 viikkoa (95 % lv, vaihteluväli: 1,29–2 viikkoa). Askiminibia saaneista potilaista 1,1 % lopetti hoidon pysyvästi neutropenian vuoksi ja 9,6 % keskeytti hoidon tilapäisesti kyseisen haitan takia.

Anemiaa esiintyi 12,9 %:lla askiminibia saaneista potilaista; asteen 3 haittaa esiintyi 5,3 %:lla potilaista. Potilailla, joille kehittyi \geq asteen 3 anemia, mediaaniaika ensimmäiseen ilmaantumiseen oli 30 viikkoa (vaihteluväli: 0,4–207 viikkoa). Anemian (mikä tahansa aste) keston mediaani oli 0,9 viikkoa (95 % lv, vaihteluväli: 0,43–2,14 viikkoa). Askiminibia saaneista potilaista 0,6 % keskeytti hoidon tilapäisesti kyseisen haitan takia.

Haimatoksisuus

Haimatulehdusta esiintyi 2,5 %:lla askiminibia saaneista potilaista; asteen 3 haittaa esiintyi 1,1 %:lla potilaista. Kaikki haimatulehdukset ilmaantuivat vaiheen I tutkimuksessa (X2101). Askiminibia saaneista potilaista 0,6 % lopetti hoidon pysyvästi haimatulehduksen vuoksi ja 1,1 % keskeytti hoidon tilapäisesti kyseisen haitan takia. Oireetonta seerumin lipaasi- ja amylaasipitoisuuksien suurenemista esiintyi 21,3 %:lla askiminibia saaneista potilaista; asteen 3 haittaa esiintyi 10,1 %:lla potilaista ja asteen 4 haittaa 2,2 %:lla potilaista. Potilaista, joilla esiintyi haimaentsyymipitoisuuksien suurenemista, 2,2 % lopetti askiminibihoidon pysyvästi kyseisen haitan takia.

QT-ajan pidentyminen

QT-ajan pidentymistä EKG-tutkimuksessa esiintyi 0,8 %:lla askiminibia saaneista potilaista. Kliinisessä ASCEMBL-tutkimuksessa yhdellä potilaalla pidentynyt QTcF-aika oli yli 500 millisekuntia (ms) ja QTcF-ajan pitenemä lähtötilanteesta yli 60 ms ja yhdellä potilaalla oli pidentynyt QTcF-aika, jonka QTcF-ajan pitenemä lähtötilanteesta oli yli 60 ms.

Hypertensio

Hypertensiota esiintyi 18,5 %:lla askiminibia saaneista potilaista; asteen 3 haittaa ilmoitettiin 8,4 %:lla potilaista ja asteen 4 haittaa 0,3 %:lla potilaista. Potilailla, joille kehittyi \geq asteen 3 hypertensio, mediaaniaika ensimmäiseen ilmaantumiseen oli 14 viikkoa (vaihteluväli 0,1–156 viikkoa). Potilaista 0,8 % keskeytti askiminibihoidon tilapäisesti kyseisen haitan takia.

Laboratorioarvojen poikkeavuudet

Fosfaattipitoisuuksien pienenemistä laboratorioarvon poikkeavuutena esiintyi 17,9 %:lla (kaikki asteet) ja 6,4 %:lla (aste 3/4) 156:sta askiminibia 40 mg kahdesti vuorokaudessa saaneesta potilaasta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa askiminibia on annettu enimmillään annostuksella 280 mg kahdesti vuorokaudessa ilman näyttöä toksisuuden lisääntymisestä.

Yliannostusta epäiltäessä on aloitettava yleiset tukitoimet ja oireenmukainen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkkeaineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EA06

Vaikutusmekanismi

Askiminibi on vahva ABL/BCR::ABL1-tyrosiinikinaasin estäjä. Askiminibi estää BCR::ABL1-fuusioproteiinin ABL1-kinaasin toimintaa kohdentamalla spesifisesti ABL-myristoyylitaskuun.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Askiminibi estää ABL1:n tyrosiinikinaasitoimintaa *in vitro* IC₅₀-keskiarvon ollessa alle 3 nmol/l. Potilaista peräisin olevissa syöpäsoluissa askiminibi estää spesifisesti BCR::ABL1-fuusioproteiinisolujen proliferaatiota IC₅₀-arvojen ollessa 1–25 nmol/l. Soluissa, jotka on muunnettu ilmentämään joko BCR::ABL1:n villityyppiä tai T315I-mutanttimuotoa, askiminibi estää solujen kasvua IC₅₀-keskiarvojen ollessa 0,61 ± 0,21 nmol/l (villityyppi) ja 7,64 ± 3,22 nmol/l (mutantti).

Hiiren KML-ksenograftimalleissa askiminibi esti annosriippuvaisesti sellaisten kasvainten kasvua, jotka ilmensivät joko BCR::ABL1:n villityyppiä tai T315I-mutanttimuotoa. Kasvainten pienemistä havaittiin annosten ollessa yli 7,5 mg/kg (villityyppi) tai 30 mg/kg (mutantti) kahdesti vuorokaudessa.

Sydämen elektrofysiologia

Askiminibihoitoon liittyy altistukseen liittyvä QT-ajan pidentyminen.

Askiminibipitoisuuden ja Friderician menetelmällä korjatun lähtötilanteeseen verratun arvioidun QT-ajan keskimuutoksen (Δ QTcF) korrelaatiota arvioitiin 239 potilaalla, joilla oli Ph+ KML tai Ph+ akuutti lymfaattinen leukemia (ALL) ja jotka saivat askiminibia 10–280 mg kahdesti vuorokaudessa tai 80–200 mg kerran vuorokaudessa. Arvioitu Δ QTcF-keskiarvo oli 3,35 ms (90 % luottamusvälin yläraja: 4,43 ms) annostuksella 40 mg askiminibia kahdesti vuorokaudessa. Ks. kohta 4.4.

Kliininen teho ja turvallisuus

Ph+ CP-KML

Satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa ja avoimessa vaiheen III monikeskustutkimuksessa ASCEMBL arvioitiin askiminibin kliinistä tehoa ja turvallisuutta kroonisessa vaiheessa olevan Philadelphia-kromosomipositiivisen myelooisen leukemian (Ph+ CP-KML) hoidossa potilailla, joilla hoito vähintään kahdella tyrosiinikinaasin estäjällä (TKI) oli epäonnistunut tai huonosti siedetty. Resistenssiksi edelliselle TKI-hoidolle katsottiin mikä tahansa seuraavista: hematologisen tai sytogeneettisen vasteen saavuttamattomuus 3 kuukauden kohdalla; BCR::ABL1 (kansainvälisellä asteikolla [IS]) > 10 % 6 kuukauden kohdalla tai myöhemmin; > 65 % Ph+ metafaaseja 6 kuukauden kohdalla tai > 35 % 12 kuukauden kohdalla tai myöhemmin; täydellisen hematologisen vasteen (CHR), osittaisen sytogeneettisen vasteen (PCyR), täydellisen sytogeneettisen vasteen (CCyR) tai huomattavan molekulaarisen vasteen (MMR) menetys milloin tahansa; uudet BCR::ABL1-mutaatiot, jotka mahdollisesti aiheuttavat resistenssin tutkimuslääkkeelle tai klonaalisen evoluution Ph+ metafaaseissa milloin tahansa. Intoleranssiksi edelliselle TKI-hoidolle katsottiin ei-hematologiset haitat, jotka eivät vastanneet optimaaliseen hoitoon, tai hematologiset haitat, jotka uusiutuivat sen jälkeen, kun annos oli pienennetty pienimpään suositeltuun annokseen.

Kyseisessä tutkimuksessa yhteensä 233 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 ja stratifioitiin lähtötilanteen huomattavan sytogeneettisen vasteen (MCyR) statuksen mukaan saamaan joko 40 mg askiminibia kahdesti vuorokaudessa (N = 157) tai 500 mg bosutinibia kerran vuorokaudessa (N = 76). ASCEMBL-tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla tiedettiin olleen T315I- ja/tai V299L-mutaatio milloin tahansa ennen tutkimusta. Potilaat jatkoivat hoitoa, kunnes ilmeni toksisuutta, mikä ei ollut hyväksyttävissä tai hoito epäonnistui.

Ph+ CP-KML -potilaista 51,5 % oli naisia ja 48,5 % miehiä, ja iän mediaani oli 52 vuotta (vaihteluväli: 19–83 vuotta). Tutkimuksen 233 potilaasta 18,9 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 2,6 % vähintään 75-vuotiaita. Potilaat olivat valkoihoisia (74,7 %), aasialaisia (14,2 %) ja mustia (4,3 %). Tutkimuksen 233 potilaasta 80,7 %:lla ECOG-toimintakykyluokka oli 0 ja 18 %:lla 1. Kahta aiempaa TKI-hoitolinjaa saaneita oli 48,1 %, kolme aiempaa TKI-hoitolinjaa saaneita 31,3 %, neljää aiempaa TKI-hoitolinjaa saaneita 14,6 % ja vähintään viittä aiempaa TKI-hoitolinjaa saaneita 6 %.

Satunnaistetun hoidon keston mediaani oli 103 viikkoa (vaihteluväli: 0,1–201 viikkoa) askiminibia saavilla potilailla ja 31 viikkoa (vaihteluväli: 1–188 viikkoa) bosutinibia saavilla potilailla.

Tulokset

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli MMR-prosenttiosuus 24 viikon kohdalla ja tärkein toissijainen päätetapahtuma oli MMR-prosenttiosuus viikon 96 kohdalla. MMR-vasteeksi määritellään BCR::ABL1 IS-suhde $\leq 0,1$ %. Muita toissijaisia päätetapahtumia olivat CCyR-prosenttiosuudet 24 ja 96 viikon kohdalla. CCyR-vaste katsottiin saavutetuksi, jos luuytimessä ei ollut Philadelphia-positiivisia metafaaseja vähintään 20 metafaasin tutkimisen jälkeen.

ASCSEMBL-tutkimuksen tärkeimmät tehotulokset esitetään yhteenvetona taulukossa 3.

Taulukko 3 Tehotulokset potilailla, joita oli hoidettu vähintään kahdella tyrosiinikinaasin estäjällä (ASCEMBL)

	Askiminibi 40 mg kahdesti vuorokaudessa	Bosutinibi 500 mg kerran vuorokaudessa	Ero (95 % lv)¹	p-arvo
	N = 157	N = 76		
MMR-osuus, % (95 % lv) 24 viikon kohdalla	25,48 (18,87; 33,04)	13,16 (6,49; 22,87)	12,24 (2,19; 22,30)	0,029 ²
MMR-osuus, % (95 % lv) 96 viikon kohdalla	37,58 (29,99; 45,65)	15,79 (8,43; 25,96)	21,74 (10,53; 32,95)	0,001 ²
	N = 103³	N = 62³		
CCyR-osuus, % (95 % lv) 24 viikon kohdalla	40,78 (31,20; 50,90)	24,19 (14,22; 36,74)	17,30 (3,62; 30,99)	Ei ole testattu muodollisesti
CCyR-osuus, % (95 % lv) 96 viikon kohdalla	39,81 (30,29; 49,92)	16,13 (8,02; 27,67)	23,87 (10,3; 37,43)	Ei ole testattu muodollisesti

¹ Korjattu lähtötilanteen huomattavan sytogeneettisen vasteen statuksen suhteen.
² Cochran–Mantel–Haenszelin kaksitahoinen testi, stratifioitu lähtötilanteen huomattavan sytogeneettisen vasteen statuksen mukaan.
³ CCyR-analyysi perustuu potilaisiin, joilla ei ollut CCyR-vastetta lähtötilanteessa.

Tutkimussuunnitelman mukaisesti vain ensisijaisen päätetapahtuman ja tärkeimpien toissijaisten päätetapahtumien tilastollinen merkitsevyys testattiin muodollisesti.

ASCEMBL-tutkimuksessa 12,7 %:lla askiminibia saaneista potilaista ja 13,2 %:lla bosutinibia saaneista potilaista oli vähintään yksi lähtötilanteessa havaittu BCR::ABL1-mutaatio. MMR-vaste havaittiin 24 viikon kohdalla 35,3 %:lla askiminibia saaneista potilaista, joilla todettiin lähtötilanteessa BCR::ABL1-mutaatio, ja 24,8 %:lla askiminibia saaneista potilaista, joilla ei todettu lähtötilanteessa BCR::ABL1-mutaatiota. MMR-vaste havaittiin 24 viikon kohdalla 25 %:lla bosutinibia saaneista potilaista, joilla todettiin lähtötilanteessa mutaatio, ja 11,1 %:lla bosutinibia saaneista potilaista, joilla ei todettu lähtötilanteessa mutaatiota. Satunnaistettua askiminibihoitoa kolmannen linjan TKI-hoitona saaneilla potilailla MMR-osuus 24 viikon kohdalla oli 29,3 %, satunnaistettua askiminibihoitoa neljännen linjan TKI-hoitona saaneilla 25 % ja satunnaistettua askiminibihoitoa viidennen tai myöhemmän linjan TKI-hoitona saaneilla 16,1 %. Satunnaistettua bosutinibihoitoa saaneilla osuudet olivat vastaavasti 20 %, 13,8 % ja 0 %.

Kaplan–Meier-menetelmällä arvioitu osuus askiminibia saaneista potilaista, joilla MMR-vaste säilyi vähintään 72 viikkoa, oli 96,7 % (95 % lv: 87,4; 99,2).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Scemblix-valmisteen käytöstä KML:n hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Askiminibi imeytyy nopeasti: plasman maksimipitoisuuden (T_{max}) mediaani saavutettiin 2–3 tunnin kuluessa suun kautta tapahtuneesta annosta annoksesta riippumatta. Vakaan tilan C_{max} -pitoisuuden geometrinen keskiarvo (geoCV%) on 793 ng/ml (49 %) ja AUC_{tau} -arvon geoCV% on 5 262 ng*h/ml (48 %), kun askiminibiannostus on 40 mg kahdesti vuorokaudessa. Fysiologiaan perustuvat farmakokinetiikan mallit ennustavat, että askiminibin imeytyminen on noin 100 % ja biologinen hyötyosuus noin 73 %.

Askiminibin biologista hyötyosuutta voi pienentää apuaine hydroksipropyli- β -syklodekstriiniä sisältävien peroraalisten lääkevalmisteiden samanaikainen anto. Kun useita annoksia itrakonatsoli-oraaliliuosta, joka sisältää hydroksipropyli- β -syklodekstriiniä (yhteensä 8 g per annos), annettiin samanaikaisesti 40 mg:n askiminibiannoksen kanssa, askiminibin AUC_{inf} -arvo pieneni 40,2 % terveillä tutkittavilla.

Ruoan vaikutus

Ruoka pienentää askiminibin biologista hyötyosuutta. Runsasrasvaisella aterialla on suurempi vaikutus askiminibin farmakokinetiikkaan kuin vähärasvaisella aterialla. Askiminibin AUC -arvo pienenee 62,3 % runsasrasvaisen aterian yhteydessä ja 30 % vähärasvaisen aterian yhteydessä verrattuna ottoon tyhjään mahaan (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella askiminibin vakaan tilan näennäinen jakautumistilavuus on 111 litraa. Askiminibi jakautuu valtaosin plasmaan ja veri–plasma-suhde on keskimäärin 0,58 annoksesta riippumatta *in vitro* -tietojen perusteella. Askiminibi sitoutuu ihmisellä 97,3-prosenttisesti plasman proteiineihin annoksesta riippumatta.

Biotransformaatio

Askiminibi metaboloituu valtaosin CYP3A4-välitteisen oksidaation kautta sekä UGT2B7-välitteisen ja UGT2B17-välitteisen glukuronidaation kautta. Askiminibi on tärkein kiertävä komponentti plasmassa (92,7 % annetusta annoksesta).

Eliminaatio

Askiminibi eliminoituu pääasiassa erittymällä ulosteeseen, ja pieni osa erittyy munuaisten kautta. Kun terveille tutkittaville annettiin suun kautta 80 mg:n kerta-annos [^{14}C]-leimattua askiminibia, 80 % askiminibiannoksesta erittyi ulosteeseen ja 11 % virtsaan. Muuttumattomana askiminibina eliminoitui ulosteen kautta 56,7 % annetusta annoksesta.

Askiminibi eliminoituu erittymällä sappeen rintasyövän resistenssiproteiinin (breast cancer-resistant protein [BCRP]) välityksellä.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella askiminibin peroraalinen kokonaispuhdistuma (CL/F) on 6,31 l/tunti annoksella 40 mg kahdesti vuorokaudessa. Askiminibin eliminaation puoliintumisaika on 7–15 tuntia annoksella 40 mg kahdesti vuorokaudessa.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Askiminibin vakaan tilan altistus (AUC ja C_{max}) suurenee hieman enemmän kuin suhteessa annokseen annosalueella 10–200 mg annettuna kerran tai kahdesti vuorokaudessa.

Kumuloitumissuhteen geometrinen keskiarvo on noin 2-kertainen. Vakaa tila saavutetaan 3 vuorokauden kuluessa annostuksella 40 mg kahdesti vuorokaudessa.

Lääkeyhteisvaikutusten mahdollisuuden arviointi *in vitro*

Askiminibi metaboloituu useiden reittien kautta, mm. CYP3A4-, UGT2B7- ja UGT2B17-entsyymien välityksellä, ja erittyy sapen kautta BCRP-kuljettajaproteiinin välityksellä. CYP3A4-, UGT- ja/tai BCRP-reittejä estävät tai indusoivat lääkevalmisteet voivat muuttaa askiminibialtistusta.

CYP450- ja UGT-entsyymit

Askiminibi estää palautuvasti CYP3A4/5-, CYP2C9- ja UGT1A1-entsyymejä *in vitro* plasman pitoisuuksilla, jotka saavutetaan annoksella 40 mg kahdesti vuorokaudessa. Askiminibi saattaa suurentaa sellaisten lääkevalmisteiden altistusta, jotka ovat CYP3A4/5:n ja CYP2C9:n substraatteja (ks. kohta 4.5).

Kuljettajaproteiinit

Askiminibi on BCRP:n ja P-gp:n substraatti.

Askiminibi estää BCRP:tä Ki-arvon ollessa 24 µmol/l, P-gp:tä Ki-arvon ollessa 22 µmol/l ja OATP1B:tä Ki-arvon ollessa 2 µmol/l. Fysiologiaan perustuvien farmakokinetiikan mallien perusteella askiminibi saattaa suurentaa sellaisten lääkeaineiden altistusta, jotka ovat näiden kuljettajaproteiinien substraatteja.

Erityisryhmät

Sukupuoli, etninen tausta ja paino

Sukupuoli, etninen tausta tai paino ei vaikuta systeemiseen askiminibialtistukseen kliinisesti merkittävästi.

Munuaisten vajaatoiminta

Spesifiseen munuaisten vajaatoimintaa koskevaan tutkimukseen osallistui 6 tutkittavaa, joiden munuaistoiminta oli normaalia (absoluuttinen glomerulusten suodatusnopeus [aGFR] ≥ 90 ml/min), ja 8 tutkittavaa, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (aGFR 15 – < 30 ml/min), joka ei vaatinut dialyysia. Askiminibin AUC_{inf}-arvo suureni 56 % ja C_{max}-arvo 8 % vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä verrattuna normaaliin munuaistoimintaan, kun askiminibia annettiin suun kautta 40 mg:n kerta-annos (ks. kohta 4.2). Populaatiofarmakokineettisten mallien perusteella askiminibin vakaan tilan AUC_{0-24h}-mediaaniarvo suurenee lievän tai keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä 11,5 % verrattuna normaaliin munuaistoimintaan.

Maksan vajaatoiminta

Spesifiseen maksan vajaatoimintaa koskevaan tutkimukseen osallistui 8 tutkittavaa, joilla oli normaali maksatoiminta, 8 lievää maksan vajaatoimintaa sairastavaa (Child–Pugh-luokka A, pistemäärä 5–6), 8 keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavaa (Child–Pugh-luokka B, pistemäärä 7–9) ja 8 vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavaa (Child–Pugh-luokka C, pistemäärä 10–15). Askiminibin AUC_{inf}-arvo suureni 22 % lievän maksan vajaatoiminnan yhteydessä, 3 % keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 66 % vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä verrattuna normaaliin maksatoimintaan, kun tutkittaville annettiin suun kautta 40 mg:n kerta-annos askiminibia (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologinen turvallisuus

In vivo -sydänturvallisuustutkimuksissa koirilla havaittiin keskivaikeita kardiovaskulaarisia vaikutuksia (sykkeen nopeutuminen, systolisen paineen aleneminen, keskivaltimopaineen aleneminen ja valtimon pulssipaineen aleneminen). AUC-altistus oli tällöin todennäköisesti 12 kertaa suurempi kuin altistus potilailla suositellulla annostuksella 40 mg kahdesti vuorokaudessa.

Toistuvaisannosten toksisuus

Koirilla esiintyi vaikutuksia haimaan (seerumin amylaasi- ja lipaasipitoisuuksien suurenemista, asinussolujen muutoksia), kun AUC-altistus oli pienempi kuin altistus potilailla suositellulla annostuksella 40 mg kahdesti vuorokaudessa. Tutkimuksessa havaittiin näiden haittojen korjautumiseen viittaava trendi.

Rotilla, koirilla ja apinoilla havaittiin maksaentsyymi- ja/tai bilirubiiniarvojen nousua. Rotilla ja apinoilla havaittiin histopatologisia maksamuutoksia (sentrilobulaarinen maksasoluhypertrofia, lievä sappitiehyperplasia, yksittäisten maksasolujen nekroosin lisääntyminen ja diffuusi maksasoluhypertrofia). Muutoksia esiintyi, kun AUC-altistus oli joko vastaava (rotta), 12-kertainen (koira) tai 18-kertainen (apina) verrattuna altistukseen potilailla suositellulla annostuksella 40 mg kahdesti vuorokaudessa. Muutokset olivat täysin palautuvia.

Vaikutukset hematopoeesiin (veren punasolumassan pieneneminen, pernan tai luuytimen pigmentin lisääntyminen ja retikulosyyttimäärän suureneminen) vastasivat lievän ja regeneratiivisen ekstravaskulaarisen hemolyyttisen anemian vaikutuksia kaikilla lajeilla. Muutoksia esiintyi, kun AUC-altistus oli joko vastaava (rotta), 12-kertainen (koira) tai 14-kertainen (apina) verrattuna altistukseen potilailla suositellulla annostuksella 40 mg kahdesti vuorokaudessa. Muutokset olivat täysin palautuvia.

Minimaalista limakalvon hypertrofiaa/hyperplasiaa (limakalvon paksuuntuminen ja toistuva nukkalisäkkeen pidentyminen) esiintyi rotan ohutsuolessa, kun AUC-altistus oli 30 kertaa suurempi kuin altistus potilailla suositellulla annostuksella 40 mg kahdesti vuorokaudessa. Muutos oli täysin palautuva.

Minimaalista tai lievää lisämunuaisten hypertrofiaa ja zona fasciculatan vakuolisaation lievää tai keskivaikeaa vähenemistä esiintyi, kun AUC-altistus oli joko vastaava (apina) tai 19-kertainen (rotta) verrattuna altistukseen potilailla suositellulla annostuksella 40 mg kahdesti vuorokaudessa. Muutokset olivat täysin palautuvia.

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Askiminibin ei todettu olevan mutageeninen, klastogeeninen eikä aneugeeninen *in vitro* tai *in vivo*.

Kaksi vuotta kestäneessä rotilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa havaittiin naaraseläimillä ei-neoplastisia proliferatiivisia muutoksia, jotka koostuivat munasarjojen sertolisolujen liikakasvusta, kun annos oli 30 mg/kg/vrk tai suurempi. Naarasrotilla havaittiin hyvänlaatuisia sertolisolukasvaimia munasarjoissa suurimmalla annoksella 66 mg/kg/vrk. Naarasrotilla AUC-altistus askiminibile annoksella 66 mg/kg/vrk oli yleensä 8 kertaa suurempi kuin potilailla, joiden annos oli 40 mg kahdesti vuorokaudessa.

Näiden löydösten kliininen merkitys on tällä hetkellä tuntematon.

Lisääntymistoksisuus

Eläinten lisääntymistutkimuksissa tiineillä rotilla ja kaniineilla on todettu, että askiminibin anto suun kautta organogeeniesin aikana aiheuttaa alkiotoksisuutta, sikiötoksisuutta ja teratogeenisuutta.

Alkion- ja sikiönkehitystutkimuksissa rotilla havaittiin lievää sikiön epämuodostumien (anasarka ja sydämen epämuodostumat) lisääntymistä ja viskeraali- ja luustovariaatioiden lisääntymistä. Kaniineilla havaittiin alkio- sikiökuolleisuuden viittaavaa resorptioiden ilmaantuvuuden lisääntymistä ja teratogeenisuuteen viittaavaa sydämen epämuodostumien vähäistä ilmaantuvuutta. Rotilla sikiön NOAEL-annoksella (annos, jonka yhteydessä ei todettu mitään haitallista vaikutusta) 25 mg/kg/vrk, AUC-altistukset olivat vastaavat kuin potilailla suositellulla annostuksella 40 mg kahdesti vuorokaudessa. Kaniineilla sikiön NOAEL-annoksella 15 mg/kg/vrk, AUC-altistukset olivat vastaavat kuin potilailla suositellulla annostuksella 40 mg kahdesti vuorokaudessa.

Rotilla toteutetussa hedelmällisyystutkimuksessa askiminibi ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien lisääntymistoimintoihin. Urosten siittiöiden liikkuvuuteen ja määrään havaittiin kohdistuvan lievä vaikutus annostuksella 200 mg/kg/vrk, mikä vastaa todennäköisesti 19 kertaa suurempaa AUC-altistusta kuin mikä saavutetaan potilailla suositellulla annostuksella 40 mg kahdesti vuorokaudessa.

Pre- ja postnataalista kehitystoksisuutta koskevaa tutkimusta ei tehty.

Valotoksisuus

Askiminibin todettiin olevan annosriippuvaisesti valotoksinen hiirillä alkaen annostuksesta 200 mg/kg/vrk. NOAEL-annostuksella 60 mg/kg/vrk plasman C_{max}-pitoisuuteen perustuva altistus oli 15 kertaa suurempi kuin potilailla suositellulla annostuksella 40 mg kahdesti vuorokaudessa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Scemblix 20 mg ja 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa (E460i)
Hydroksipropyyliselluloosa (E463)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Polyvinyylialkoholi (E1203)
Titaanidioksidi (E171)
Magnesiumstearaatti
Talkki (E553b)
Kolloidinen piidioksidi
Lesitiini (E322)
Ksantaanikumi (E415)
Punainen rautaoksidi (E172)

Vain Scemblix 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltainen rautaoksidi (E172)

Vain Scemblix 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Scemblix toimitetaan PCTFE/PVC/Alu-läpipainolevyissä, jotka sisältävät 10 kalvopäällysteistä tablettia.

Saatavilla on seuraavat pakkauskoot:
20 tai 60 kalvopäällysteisen tabletin pakkaus.

Scemblix 40 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavilla myös monipakkauksissa, joissa on 180 (3 x 60) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1670/001-005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25. elokuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Scemblix 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
askiminibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää askiminibihydrokloridia määrän, joka vastaa 20 mg:aa askiminibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

20 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1670/001	20 kalvopäällysteistä tablettia (20 mg)
EU/1/22/1670/002	60 kalvopäällysteistä tablettia (20 mg)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Scemblix 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOLEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Scemblix 20 mg tabletit
askiminibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Scemblix 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
askiminibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää askiminibihydrokloridia määrän, joka vastaa 40 mg:aa askiminibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

20 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1670/003	20 kalvopäällysteistä tablettia (40 mg)
EU/1/22/1670/004	60 kalvopäällysteistä tablettia (40 mg)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Scemblix 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄÄ BLUE BOX -MERKINNÄT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Scemblix 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
askiminibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää askiminibihydrokloridia määrän, joka vastaa 40 mg:aa askiminibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

Monipakkaus: 180 (3 x 60) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1670/005

180 (3 x 60) kalvopäällysteistä tablettia (40 mg)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Scemblix 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIPAKKAUS (ILMAN BLUE BOX -MERKINTÖJÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Scemblix 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
askiminibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää askiminibihydrokloridia määrän, joka vastaa 40 mg:aa askiminibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

60 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkauksen osa. Ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1670/005

180 (3 x 60) kalvopäällysteistä tablettia (40 mg)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Scemblix 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOLEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Scemblix 40 mg tabletit
askiminibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Scemblix 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Scemblix 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

askiminibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Scemblix on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Scemblix-valmistetta
3. Miten Scemblix-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Scemblix-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Scemblix on ja mihin sitä käytetään

Mitä Scemblix on

Scemblix-valmisteen vaikuttava aine on askiminibi, joka kuuluu proteiinikinaasin estäjien lääkeyhmään.

Mihin Scemblix-valmistetta käytetään

Scemblix on syöpälääke, jota käytetään tiettyntyyppisen verisyövän (leukemian) eli kroonisessa vaiheessa olevan Philadelphia-kromosomipositiivisen kroonisen myelooiden leukemian (Ph+ CP-KML) hoitoon aikuisille, joita on hoidettu aiemmin vähintään kahdella tyrosiinikinaasin estäjäksi kutsutulla syöpälääkkeellä.

Miten Scemblix vaikuttaa

Ph+ KML -syövässä elimistö tuottaa suuria määriä poikkeavia valkosoluja. Scemblix estää näiden poikkeavien valkosolujen tuottaman proteiinin (BCR::ABL1) toimintaa ja pysäyttää poikkeavien solujen jakautumisen ja kasvun.

Jos sinulla on kysyttävää tämän lääkkeen vaikutuksesta tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Scemblix-valmistetta

Älä ota Scemblix-valmistetta

- jos olet allerginen askiminibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Scemblix-valmistetta, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- jos sinulla on tai on joskus ollut vaikeaa ylävatsakipua, joka saattaa tai on saattanut johtua haimaongelmista (haimatulehdus)
- jos sinulla on joskus ollut tai saattaa parhaillaan olla hepatiitti B -infektio. Scemblix saattaa nimittäin aiheuttaa hepatiitti B -infektion uudelleenaktivoitumisen. Lääkäri tutkii sinut huolellisesti infektion merkkien varalta ennen hoidon aloittamista.

Kerro heti lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista Scemblix-hoidon aikana:

- jos sinulla esiintyy heikotusta, itsestään kehittyvää verenvuotoa tai mustelmanmuodostusta ja toistuvia infektoita, joiden oireita voivat olla mm. kuume, vilunväristykset, kurkkukipu tai suun haavaumat. Nämä voivat olla merkkejä luuytimen toiminnan vähenemisestä, joka johtaa luuydinlamaan (valkosolujen, punasolujen ja verihiutaleiden vähenemiseen)
- jos verikokeet osoittavat, että elimistössäsi on runsaasti lipaasi- ja amylaasinimisiä entsyymejä (haimavaurion merkkejä)
- jos sinulla on sydänvaiva tai sydämen rytmihäiriö, kuten epäsäännöllinen syke tai pidentynyt QT-aika (sydämen sähköisen toiminnan häiriö), joka voidaan havaita sydänsähkökäyrällä (EKG-tutkimus)
- jos verikokeet osoittavat, että elimistössäsi on niukasti kaliumia tai magnesiumia
- jos sinua hoidetaan lääkkeillä, jotka saattavat vaikuttaa haitallisesti sydämen toimintaan (aiheuttaa *kääntyvien kärkien takykardiaa*) (ks. Muut lääkevalmisteet ja Scemblix)
- jos sinulla esiintyy päänsärkyä, huimausta, rintakipua tai hengenahdistusta (mahdollisia kohonneen verenpaineen merkkejä).

Seuranta Scemblix-hoidon aikana

Lääkäri seuraa tilaasi säännöllisesti varmistaakseen, että hoito vaikuttaa halutulla tavalla. Hoidon aikana tehdään säännöllisesti kokeita, mm. verikokeita. Kokeilla seurataan

- verisolujen (valkosolujen, punasolujen ja verihiutaleiden) määrää
- haimaentsyymien (amylaasin ja lipaasin) pitoisuutta
- elektrolyyttien (kaliumin ja magnesiumin) pitoisuutta
- syketiheyttä ja verenpainetta.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Scemblix

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle etenkin, jos käytät:

- yleensä epilepsian (epileptisten kohtausten) hoitoon käytettyjä lääkkeitä, kuten karbamatsepiini, fenobarbitaali tai fenytoiini
- kipulääkkeitä ja/tai rauhoittavia lääkkeitä (sedatiiveja), kuten alfentaniili tai fentanylili, ennen lääketieteellistä tai kirurgista toimenpidettä tai tällaisten toimenpiteiden aikana
- lääkkeitä migreenin tai dementiaan hoitoon, kuten dihydroergotamiini tai ergotamiini
- lääkkeitä, jotka saattavat vaikuttaa haitallisesti sydämen sähköiseen toimintaan (aiheuttaa *kääntyvien kärkien takykardiaa*), kuten bepridiili, klorokiini, klaritromysiini, halofantriini, haloperidoli, metadoni, moksifloksasiini tai pimotsidi
- veren hyytymistä estäviä lääkkeitä, kuten varfariini
- vaikean suolistotulehduksen tai vaikean reumaattisen niveltulehduksen hoitoon käytettäviä lääkkeitä, kuten sulfasalatsiini
- syövän, vaikean reumaattisen niveltulehduksen tai psoriaasin hoitoon käytettäviä lääkkeitä, kuten metotreksaatti
- veren kolesterolipitoisuuksien pienentämiseen käytettäviä lääkkeitä, kuten pravastatiini, atorvastatiini, pitavastatiini, rosuvastatiini ja simvastatiini
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*), joka on masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste.

Jos käytät jo Scemblix-valmistetta, kerro lääkärille, jos sinulle määrätään jotakin uutta lääkettä.

Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta, jos et ole varma, onko käyttämäsi lääke jokin edellä mainituista.

Scemblix ruuan ja juoman kanssa

Älä ota tätä lääkettä ruuan kanssa. Ota valmiste aikaisintaan kahden tunnin kuluttua ruokailusta tai viimeistään yhtä tuntia ennen ruokailua. Lisätietoa, ks. ”Milloin Scemblix-valmistetta otetaan” kohdassa 3.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Scemblix voi vahingoittaa sikiötä. Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, lääkäri keskustelee kanssasi hoidon mahdollisista riskeistä raskauden ja imetyksen aikana.

Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, lääkäri voi tehdä sinulle raskaustestin ennen Scemblix-hoidon aloittamista.

Kerro heti lääkärille, jos tulet raskaaksi tai epäilet olevasi raskaana Scemblix-hoidon aloittamisen jälkeen.

Ehkäisyneuvoja naisille

Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, Scemblix-hoidon aikana ja vähintään 3 vuorokauden ajan hoidon päättymisen jälkeen on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää raskauden välttämiseksi. Kysy lääkäriltä tehokkaista ehkäisymenetelmistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Scemblix rintamaitoon. Tämän vuoksi imetys tulee keskeyttää hoidon ajaksi ja vähintään 3 vuorokaudeksi hoidon päättymisen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tällä lääkkeellä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos sinulla esiintyy lääkkeen ottamisen jälkeen haittavaikutuksia (kuten huimausta tai näköhäiriöitä), jotka saattavat vaikuttaa kykyysi selviytyä turvallisesti ajamisesta tai koneiden tai työkalujen käytöstä, vältä tällaisia toimia, kunnes haittavaikutus on lakannut.

Scemblix sisältää laktoosia ja natriumia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Scemblix-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Oikea Scemblix-annos

Lääkäri kertoo tarkasti, montako tablettia vuorokaudessa pitää ottaa ja miten ne otetaan.

Suosittelun annos on yksi Scemblix 40 mg -tabletti kahdesti vuorokaudessa. Ota 1 tabletti ja ota toinen tabletti noin 12 tuntia myöhemmin.

Hoitovasteesta ja mahdollisista haittavaikutuksista riippuen lääkäri voi kehottaa sinua pienentämään annosta tai lopettamaan hoidon tilapäisesti tai pysyvästi.

Milloin Scemblix-valmistetta otetaan

Ota Scemblix:

- kun ruokailusta on kulunut vähintään 2 tuntia
- ja odota vähintään 1 tunti ennen kuin syöt uudelleen.

Tämä lääke kannattaa ottaa samaan aikaan joka päivä, jotta sen ottaminen on helpompaa muistaa.

Miten Scemblix-valmistetta otetaan

Niele Scemblix-tabletit kokonaisina vesilasillisen kera. Tabletteja ei saa rikkoa, murskata eikä pureskella.

Scemblix-hoidon kesto

Jatka tämän lääkkeen käyttöä niin pitkään kuin lääkäri määrää. Kyseessä on pitkäaikaishoito, joka saattaa kestää useita kuukausia tai vuosia. Lääkäri seuraa tilaasi säännöllisesti varmistaakseen, että hoito vaikuttaa halutulla tavalla.

Jos sinulla on kysyttävää tämän lääkehoidon kestosta, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Jos otat enemmän Scemblix-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut liian monta tablettia tai jos joku toinen ottaa lääkettä vahingossa, kysy välittömästi neuvoa lääkäriltä. Näytä pakkaus lääkärille. Lääkärinhoito voi olla tarpeen.

Jos unohtat ottaa Scemblix-valmistetta

Jos seuraavaan annokseen on alle 6 tuntia aikaa, jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Jos seuraavaan annokseen on yli 6 tuntia aikaa, ota unohtunut annos ja ota sitä seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Jos lopetat Scemblix-valmisteen oton

Älä lopeta tämän lääkkeen ottoa, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia

Jos sinulle kehittyy mikä tahansa vakava haittavaikutus, lopeta lääkkeen ottaminen ja ota heti yhteys lääkäriin.

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- itsestään kehittyvä verenvuoto tai mustelmanmuodostus (verihiutaleiden vähyysmerkkejä)
- kuume, kurkkukipu, toistuvat infektiot (valkosolujen vähyysmerkkejä).

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- sydämen rytmihäiriöt, sydämen sähköisen toiminnan muutos (QT-ajan pidentyminen)
- yli 38 °C:n kuume, joka liittyy veren valkosolujen vähyteen (kuumeinen neutropenia).

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Muita haittavaikutuksia luetellaan jäljempänä. Jos haittavaikutukset muuttuvat vaikeiksi, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- nenä- ja nieluinfektiot (ylähengitystieinfektio)
- väsymys, uupumus, kalpeus (punasolujen vähyden merkkejä)
- päänsärky, huimaus, rintakipu, hengenahdistus (kohonneen verenpaineen merkkejä)
- päänsärky
- huimaus
- yskä
- oksentelu
- ripuli
- pahoinvointi
- vatsakipu
- ihottuma
- lihas-, luusto- tai nivelkipu (tuki- ja liikuntaelimestön kipu)
- nivelkipu
- väsymys (uupumus)
- kutina.

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- kuume, yskä, hengitysvaikeus, hengityksen vinkuminen (alahengitystieinfektion merkkejä)
- influenssa
- ruokahaluttomuus
- näön hämärtyminen
- silmien kuivuus
- sydämentykytys
- rintakipu, yskä, hikka, nopeutunut hengitys, nesteen kertyminen keuhkopussiin, joka voi vaikeissa tapauksissa aiheuttaa hengenahdistusta
- hengenahdistus, työläs hengitys
- rintakipu (ei-sydänperäinen rintakipu)
- vaikea ylävatsakipu (haimatulehduksen merkki)
- kutiava nokkosihottuma
- kuume
- yleistynyt turvotus.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- allerginen reaktio, johon voi kuulua ihottuma, nokkosihottuma, hengitysvaikeus tai matala verenpaine (yliherkkyys)

Poikkeavat verikoetulokset

Hoidon aikana verikoetulokset voivat olla poikkeavia, mikä voi antaa lääkärille tietoa elintesi toiminnasta. Esimerkkejä:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- lipaasi- ja amylaasientsyymien suuri pitoisuus (haiman toiminta)
- transaminaasientsyymien (alaniiniaminotransferaasi [ALAT], aspartaattiaminotransferaasi [ASAT] ja gammaglutamyylitransferaasi [GGT]) suuri pitoisuus (maksan toiminta)
- rasvojen/lipidien suuri pitoisuus.

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- suuri bilirubiinipitoisuus (maksan toiminta)
- suuri kreatiinikinaasientsyymipitoisuus (lihasten toiminta)
- korkea verensokeriarvo.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Scemblix-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos pakkaus on vahingoittunut tai sitä on peukaloitu.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Scemblix sisältää

- Vaikuttava aine on askiminibi.
Yksi 20 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää askiminibihydrokloridia määrän, joka vastaa 20 mg:aa askiminibia.
Yksi 40 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää askiminibihydrokloridia määrän, joka vastaa 40 mg:aa askiminibia.
- Muut aineet ovat:
20 mg ja 40 mg kalvopäällysteiset tabletit: laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa (E460i), hydroksipropyyliselluloosa (E463), kroskarmelloosinatrium (E468), polyvinyylialkoholi (E1203), titaanidioksidi (E171), magnesiumstearaatti, talkki (E553b), kolloidinen piidioksidi, lesitiini (E322), ksantaanikumi (E415), punainen rautaoksidi (E172).
Vain 20 mg kalvopäällysteiset tabletit: keltainen rautaoksidi (E172).
Vain 40 mg kalvopäällysteiset tabletit: musta rautaoksidi (E172).
Ks. ”Scemblix sisältää laktoosia ja natriumia” kohdassa 2.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Scemblix 20 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit): vaaleankeltainen, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu yrityksen logo ja toiselle puolelle ”20”.
Läpimitta noin 6 mm.

Scemblix 40 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit): violetinvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu yrityksen logo ja toiselle puolelle ”40”.
Läpimitta noin 8 mm.

Scemblix toimitetaan läpipainolevyissä, jotka sisältävät 10 kalvopäällysteistä tablettia.

Saatavilla on seuraavat pakkauskoot:
20 tai 60 kalvopäällysteisen tabletin pakkaus.

Scemblix 40 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavilla myös monipakkauksissa, joissa on 180 (3 x 60) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.