

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Scemblix 20 mg apvalkotās tabletes  
Scemblix 40 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### Scemblix 20 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 21,62 mg asciminiba hidrochlorīda, kas atbilst 20 mg asciminiba (*asciminibum*).

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 43 mg laktozes monohidrāta.

### Scemblix 40 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 43,24 mg asciminiba hidrochlorīda, kas atbilst 40 mg asciminiba (*asciminibum*).

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 86 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

### Scemblix 20 mg apvalkotās tabletes

Gaiši dzeltenas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar slīpām malām, aptuveni 6 mm diametrā, ar iespiestu uzņēmuma logotipu vienā pusē un skaitli “20” otrā pusē.

### Scemblix 40 mg apvalkotās tabletes

Violeti baltas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar slīpām malām, aptuveni 8 mm diametrā, ar iespiestu uzņēmuma logotipu vienā pusē un skaitli “40” otrā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Scemblix ir indicēts, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar Filadelfijas hromosomas pozitīvu hronisku mieloleikozi hroniskajā fāzē (Ph<sup>+</sup> HML HF), kas iepriekš ārstēti ar diviem vai vairākiem tirozīnkināzes inhibitoriem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

## 4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze pacientu ar leikozi diagnostikā un ārstēšanā.

### Devas

Ieteicamā deva ir 40 mg divas reizes dienā ar aptuveni 12 stundu intervālu.

### Izlaista deva

Ja deva ir izlaista mazāk nekā 6 stundas, tā jālieto un nākamā deva jālieto plānotajā laikā.

Ja deva ir izlaista vairāk nekā aptuveni 6 stundas, tā jāizlaiž un nākamo devu jālieto, kā plānots.

### Ārstēšanas ilgums

Ārstēšana ar asciminibu jāturpina tik ilgi, kamēr tiek novērots klīniskais ieguvums vai līdz rodas nepieņemama toksicitāte.

### Devas pielāgošana nevēlamu blakusparādību gadījumā

Sākuma deva ir 40 mg divas reizes dienā, bet samazinātā deva ir 20 mg divas reizes dienā. Devu var pielāgot, pamatojoties uz individuālo drošumu un panesamību, kā norādīts 1. tabulā. Pacienti, kuri nepanes devu 20 mg divas reizes dienā, asciminiba lietošana ir pilnīgi jāpārtrauc.

## 1. tabula. Asciminiba devas pielāgošanas plāns blakusparādību pārvaldībai

Nevēlamā blakusparādība	Devas pielāgošana
<b>Trombocitopēnija un/vai neitropēnija</b>	
ANS $<1,0 \times 10^9/l$ un/vai T $<50 \times 10^9/l$	Pārtraukt asciminiba lietošanu līdz ANS ir $\geq 1 \times 10^9/l$ un/vai T $\geq 50 \times 10^9/l$ . Ja izzūd: <ul style="list-style-type: none"><li>• 2 nedēļu laikā - atsākt lietot sākuma devu;</li><li>• pēc vairāk nekā 2 nedēļām - atsākt lietot samazinātu devu.</li></ul> Recidivējošas smagas trombocitopēnijas un/vai neitropēnijas gadījumā pārtraukt asciminiba lietošanu līdz ANS $\geq 1 \times 10^9/l$ un T $\geq 50 \times 10^9/l$ , pēc tam atsākot lietot samazinātu devu
<b>Asimptomātiska amilāzes un/vai lipāzes līmeņa paaugstināšanās</b>	
Paaugstināšanās $>2,0 \times \text{NAR}$	Pārtraukt asciminiba lietošanu līdz sasniedz $<1,5 \times \text{NAR}$ . <ul style="list-style-type: none"><li>• Ja izzūd – atsākt lietot samazinātu devu. Ja, lietojot samazinātu devu, notikums rodas atkārtoti, lietošana pilnīgi jāpārtrauc.</li><li>• Ja neizzūd - pilnīgi pārtraukt lietošanu. Veikt diagnostiskos testus, lai izslēgtu pankreatītu</li></ul>
<b>Nehematoloģiskas nevēlamas blakusparādības</b>	
3. pakāpes vai augstākas pakāpes <sup>1</sup> nevēlamās blakusparādības	Pārtraukt asciminiba lietošanu līdz sasniegta 1. pakāpe vai zemākā pakāpe. <ul style="list-style-type: none"><li>• Ja izzūd – atsākt lietot samazinātu devu.</li><li>• Ja neizzūd – pilnīgi pārtraukt lietošanu</li></ul>

ANS - absolūtais neitrofilo leukocītu skaits; T- trombocīti; NAR - normas augšējā robeža  
<sup>1</sup> Pamatojoties uz Nacionālā vēža institūta vispārējiem blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (NCI *Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE*), v. 4.03.

### Īpašas pacientu grupas

#### Gados vecāki cilvēki

65 gadus veciem un vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

#### Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Pediātriskā populācija*

Scemblix drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

### Lietošanas veids

Scemblix paredzēts iekšķīgai lietošanai. Apvalkotās tabletes jānorij veselas, uzdzertot glāzi ūdens, un tās nedrīkst lauzt, sasmalcināt vai košļāt.

Tabletes jālieto iekšķīgi bez ēdiena. Nav vēlams ēst vismaz 2 stundas pirms un 1 stundu pēc asciminiba lietošanas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Mielosupresija

Ārstēšanas ar asciminibu laikā novēroja trombocitopēniju, neitropēniju un anēmiju. Ārstēšanas ar asciminibu laikā ziņots par smagu (*NCI CTCAE* 3. pakāpes vai 4. pakāpes) trombocitopēniju un neitropēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Mielosupresija parasti bija atgriezeniska un to varēja novērst, īslaicīgi pārtraucot ārstēšanu. Pilna asinsaina jānosaka ik pēc divām nedēļām pirmajos 3 ārstēšanas mēnešos un pēc tam reizi mēnesī vai ja ir klīniski indicēts. Pacienti jānovēro, vai tiem nerodas mielosupresijas pazīmes un simptomi.

Pamatojoties uz trombocitopēnijas un/vai neitropēnijas smagumu, devas lietošana uz laiku jāpārtrauc, jāsamazina vai pilnīgi jāpārtrauc lietošana, kā aprakstīts 1. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Aizkuņģa dziedzera toksicitāte

Pacientiem, kuri saņēma asciminibu, novēroja pankreatītu un asimptomātisku seruma lipāzes un amilāzes līmeņa paaugstināšanos, tai skaitā smagas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšanas laikā ar asciminibu jānosaka lipāzes un amilāzes līmenis serumā vienu reizi mēnesī vai ja ir klīniski indicēts. Pacienti jānovēro, vai nerodas aizkuņģa dziedzera toksicitātes pazīmes un simptomi. Pacientus ar pankreatītu anamnēzē jānovēro biežāk. Ja seruma lipāzes un amilāzes līmeņa paaugstināšanos pavada abdominālie simptomi, ārstēšana uz laiku jāpārtrauc un jāveic atbilstoši diagnostiski izmeklējumi, lai izslēgtu pankreatītu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pamatojoties uz seruma lipāzes un amilāzes līmeņa paaugstināšanos, deva uz laiku jāpārtrauc, jāsamazina vai pilnīgi jāpārtrauc lietošana, kā aprakstīts 1. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### QT intervāla pagarināšanās

Pacientiem, kuri saņēma asciminibu, novēroja QT intervāla pagarināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms asciminiba terapijas uzsākšanas ieteicams veikt elektrokardiogrammu un kontrolēt ārstēšanas laikā, ja ir klīniski indicēts. Hipokaliēmija un hipomagnēmija jākorrigē pirms asciminiba lietošanas un jākontrolē ārstēšanas laikā, ja ir klīniski indicēts.

Lietojot asciminibu vienlaicīgi ar zālēm, kurām ir zināms *torsades de pointes* aritmijas risks, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

### Hipertensija

Pacientiem, kuri saņēma asciminibu, novēroja hipertensiju, tai skaitā smagu hipertensiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšanas ar asciminibu laikā hipertensija un citi kardiovaskulārie riska faktori regulāri jākontrolē un jāārstē, izmantojot standarta terapijas.

### B hepatīta reaktivācija

Pacientiem, kuri ir hroniski B hepatīta vīrusa (BHV) nēsātāji, pēc citu BCR::ABL1 tirozīnkināzes inhibitoru (TKI) lietošanas novēroja šī vīrusa reaktivāciju. Pirms uzsākt ārstēšanu ar asciminibu jāpārbauda, vai pacientiem nav BHV infekcijas. Terapijas laikā un vairākus mēnešus pēc terapijas pabeigšanas BHV nēsātāji, kuriem nepieciešama ārstēšana ar asciminibu, rūpīgi jānovēro, vai nerodas aktīvas BHV infekcijas pazīmes un simptomi.

### Laktoze

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

### Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

### Zāles ar zināmu *torsades de pointes* risku

Jāievēro piesardzība, vienlaicīgi lietojot asciminibu un zāles ar zināmu *torsades de pointes* risku, tai skaitā, bet ne tikai, bepridilu, hlorokīnu, klaritromicīnu, halofantrīnu, haloperidolu, metadonu, moksifloksacīnu vai pimozīdu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### Zāles, kas var pazemināt asciminiba koncentrāciju plazmā

#### Spēcīgi CYP3A4 induktori

Spēcīga CYP3A4 induktora (rifampicīna) vienlaicīga lietošana veseliem cilvēkiem, kuri saņēma vienu 40 mg asciminiba devu, samazināja asciminiba  $AUC_{inf}$  par 15% un paaugstināja  $C_{max}$  par 9%.

Jāievēro piesardzība, lietojot asciminibu vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem, tai skaitā, bet ne tikai, karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu vai asinszāli (*Hypericum perforatum*), kas var izraisīt asciminiba efektivitātes samazināšanos.

### Zāles, kuru koncentrāciju plazmā var izmainīt asciminibs

#### CYP3A4 substrāti ar šauru terapeitisko indeksu

Lietojot asciminibu vienlaicīgi ar CYP3A4 substrātu (midazolāmu), midazolāma  $AUC_{inf}$  un  $C_{max}$  palielinājās par attiecīgi 28% un 11% veseliem cilvēkiem, kuri saņēma 40 mg asciminiba divas reizes dienā.

Jāievēro piesardzība, lietojot asciminibu vienlaicīgi ar CYP3A4 substrātiem ar zināmu šauru terapeitisko indeksu, tai skaitā, bet ne tikai, ar CYP3A4 substrātiem fentanilu, alfentanilu, dihidroergotamīnu vai ergotamīnu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Asciminiba devas pielāgošana nav nepieciešama.

### CYP2C9 substrāti

Lietojot asciminibu vienlaicīgi ar CYP2C9 substrātu (varfarīnu), varfarīna  $AUC_{inf}$  un  $C_{max}$  palielinājās par attiecīgi 41% un 8% veseliem cilvēkiem, kuri saņēma 40 mg asciminiba divas reizes dienā.

Jāievēro piesardzība, lietojot asciminibu vienlaicīgi ar CYP2C9 substrātiem ar zināmu šauru terapeitisko indeksu, tai skaitā, bet ne tikai, ar fenitoīnu vai varfarīnu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Asciminiba devas pielāgošana nav nepieciešama.

### OATP1B, BCRP substrāti vai abu transportētāju substrāti

Pamatojoties uz PBFK modelēšanu, jāievēro piesardzība, vienlaikus lietojot asciminibu ar OATP1B, BCRP vai abu transportētāju substrātiem, tostarp, bet ne tikai, sulfasalazīnu, metotreksātu, pravastatīnu, atorvastatīnu, pitavastatīnu, rosuvastatīnu un simvastatīnu. Netika veikts klīniskais zāļu mijiedarbības pētījums.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā pirms ārstēšanas ar asciminibu uzsākšanas jāpārbauda grūtniecības stāvoklis.

Seksuāli aktīvām sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas ar asciminibu laikā un vismaz 3 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas jāiesaka izmantot efektīvu kontracepcijas metodi (metode, kuras rezultātā grūtniecības iestāšanās rādītājs ir mazāks par 1%).

### Grūtniecība

Dati par asciminiba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Asciminibu grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams. Paciente jābrīdina par iespējamo risku auglim, ja asciminibu lieto grūtniecības laikā vai ja pacientei iestājas grūtniecība asciminiba lietošanas laikā.

### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai asciminibs/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nav datu par asciminiba ietekmi uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kas baroti ar krūti, vai uz piena produkciju. Tā kā ar krūti barotam jaundzimušajam/zīdaiņim var rasties nopietnas blakusparādības, ārstēšanas ar asciminibu laikā un vismaz 3 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas jāpārtrauc barot bērnu ar krūti.

### Fertilitāte

Nav datu par asciminiba ietekmi uz cilvēka fertilitāti. Fertilitātes pētījumos ar žurkām asciminibs neietekmēja reproduktīvo funkciju žurku tēviņiem un mātītēm. Tomēr žurkām novēroja nevēlamu ietekmi uz spermatozoīdu kustīgumu un skaitu, lietojot devas 200 mg/kg/dienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nozīme cilvēkiem nav zināma.

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Asciminibs neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacientiem, kuriem rodas reibonis, nogurums vai citas nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu), kas var ietekmēt spēju droši vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, ieteicams atturēties no šīm darbībām, kamēr nevēlamās blakusparādības saglabājas.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās jebkuras pakāpes nevēlamās blakusparādības (sastopamība  $\geq 20\%$ ) pacientiem, kuri saņēma asciminibu, bija skeleta-muskuļu sāpes (37,1%), augšējo elpceļu infekcijas (28,1%), trombocitopēnija (27,5%), nogurums (27,2%), galvassāpes (24,2%), artrālģija (21,6%), paaugstināts aizkuņģa dziedzera enzīmu līmenis (21,3%), sāpes vēderā (21,3%), caureja (20,5%) un slikta dūša (20,2%).

Visbiežākās 3. pakāpes nevēlamās blakusparādības (sastopamība  $\geq 5\%$ ) pacientiem, kuri saņēma asciminibu, bija trombocitopēnija (18,5%), neitropēnija (15,7%), paaugstināts aizkuņģa dziedzera enzīmu līmenis (12,4%), hipertensija (8,7%) un anēmija (5,3%).

Nopietnas nevēlamās blakusparādības novēroja 12,4% pacientu, kuri saņēma asciminibu. Visbiežākās novērotās nopietnās nevēlamās blakusparādības (sastopamība  $\geq 1\%$ ) bija izsvīdums pleirā (2,5%), apakšējo elpceļu infekcijas (2,2%), trombocitopēnija (1,7%), pireksija (1,4%), pankreatīts (1,1%), sāpes krūškurvī (1,1%) un vemšana (1,1%).

##### Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Asciminiba kopējais drošuma profils novērtēts 356 pacientiem ar Ph+ HML hroniskā (HF) un akcelerācijas (AF) fāzē pivotālā III fāzes pētījumā A2301 (ASCEMBL) un I fāzes pētījumā X2101. ASCEMBL pētījumā pacienti saņēma asciminibu monoterapijā 40 mg devā divas reizes dienā. Pētījumā X2101 pacienti saņēma asciminibu monoterapijā devās no 10 līdz 200 mg divas reizes dienā un no 80 līdz 200 mg vienu reizi dienā. Apvienotajā datu kopā asciminiba iedarbības ilguma mediāna bija 116 nedēļas (robežās no 0,1 līdz 342 nedēļām).

Klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības (2. tabula) ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai. Katrā orgānu sistēmu klasē nevēlamās blakusparādības norādītas pēc sastopamības biežuma, un visbiežākās blakusparādības ir pirmās. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Turklāt katrai blakusparādībai atbilstošā biežuma kategorija ir balstīta uz šādu klasifikāciju: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ).

**2. tabula. Klīniskajos pētījumos novērotās asciminiba blakusparādības**

Sistēmu orgānu klasifikācija	Biežuma kategorija	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Augšējo elpceļu infekcija <sup>1</sup>
	Bieži	Apakšējo elpceļu infekcija <sup>2</sup> , gripa
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Trombocitopēnija <sup>3</sup> , neitropēnija <sup>4</sup> , anēmija <sup>5</sup>
	Retāk	Febrila neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Dislipidēmija <sup>6</sup>
	Bieži	Samazināta ēstgriba, hiperglikēmija
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes, reibonis
Acu bojājumi	Bieži	Sausa acs, neskaidra redze
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Sirdsklauves
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Hipertensija <sup>7</sup>
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	Klepus
	Bieži	Izsvīdums pleirā, aizdusa, sāpes krūškurvī, kas nav saistītas ar sirdi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts aizkuņģa dziedzera enzīmu līmenis <sup>8</sup> , vemšana, caureja, slikta dūša, sāpes vēderā <sup>9</sup>
	Bieži	Pankreatīts <sup>10</sup>
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis <sup>11</sup>
	Bieži	Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs <sup>12</sup>
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi <sup>13</sup>
	Bieži	Nātrene
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Skeleta-muskuļu sāpes <sup>14</sup> , artralģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ļoti bieži	Nogurums <sup>15</sup> , nieze
	Bieži	Pireksija <sup>16</sup> , tūska <sup>17</sup>
Izmeklējumi	Bieži	Paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs
	Retāk	Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā

<sup>1</sup> Augšējo elpceļu infekcija ietver augšējo elpceļu infekciju, nazofaringītu, faringītu un rinītu.  
<sup>2</sup> Apakšējo elpceļu infekcijas ir pneimonija, bronhīts un traheobronhīts.  
<sup>3</sup> Trombocitopēnija ietver trombocitopēniju un trombocītu skaita samazināšanos.  
<sup>4</sup> Neitropēnija ietver neitropēniju un neitrofilo leukocītu skaita samazināšanos.  
<sup>5</sup> Anēmija ietver anēmiju, hemoglobīna pazemināšanos un normocitāru anēmiju.  
<sup>6</sup> Dislipidēmija ietver hipertrigliceridēmiju, paaugstinātu holesterīna līmeni asinīs, hiperholesterinēmiju, paaugstinātu triglicerīdu līmeni asinīs, hiperlipidēmiju un dislipidēmiju.  
<sup>7</sup> Hipertensija ietver hipertensiju un paaugstinātu asinsspiedienu.  
<sup>8</sup> Aizkuņģa dziedzera enzīmu līmeņa paaugstināšanās ietver lipāzes līmeņa paaugstināšanos, amilāzes līmeņa paaugstināšanos un hiperlipāzēmiju.  
<sup>9</sup> Sāpes vēderā ietver sāpes vēderā un sāpes vēdera augšdaļā.  
<sup>10</sup> Pankreatīts ietver pankreatītu un akūtu pankreatītu.  
<sup>11</sup> Paaugstināts aknu enzīmu līmenis ir paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis, paaugstināts gamma glutamīltransferāzes līmenis un paaugstināts transamināžu līmenis.  
<sup>12</sup> Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs ietver paaugstinātu bilirubīna līmeni asinīs, paaugstinātu konjugētā bilirubīna līmeni un hiperbilirubinēmiju.  
<sup>13</sup> Izsitumi ietver izsitumus un makulopapulozus izsitumus.  
<sup>14</sup> Skeleta-muskuļu sāpes ietver sāpes ekstremitātēs, muguras sāpes, mialģiju, sāpes kaulos, muskuļu un skeleta sāpes, kakla sāpes, muskuļu un skeleta sāpes krūškurvī un muskuļu un skeleta diskomfortu.  
<sup>15</sup> Nogurums ietver nogurumu un astēniju.  
<sup>16</sup> Pireksija ietver drudzi un ķermeņa temperatūras paaugstināšanos.  
<sup>17</sup> Tūska ietver tūska un perifēro tūska.



## Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

### Mielosupresija

Trombocitopēnija radās 27,5% pacientu, kuri saņēma asciminibu, un par 3. un 4. smaguma pakāpes reakcijām ziņots attiecīgi 7,7% un 11,8% pacientu. Pacienti ar  $\geq 3$ . smaguma pakāpes trombocitopēniju laika mediāna līdz pirmās reakcijas rašanās brīdim bija 6 nedēļas (robežās no 0,14 līdz 64 nedēļām) ar jebkuras reakcijas ilguma mediānu 1,71 nedēļa (95% TI, robežās no 1,43 līdz 2 nedēļām). 2% pacientu, kuri saņēma asciminibu, pilnīgi pārtrauca tā lietošanu trombocitopēnijas dēļ, bet 12,6% pacientu īslaicīgi pārtrauca lietot asciminibu blakusparādību dēļ.

Neitropēnija radās 19,4% pacientu, kuri saņēma asciminibu, un par 3. un 4. smaguma pakāpes reakcijām ziņots attiecīgi 7,3% un 8,4% pacientu. Pacienti ar  $\geq 3$ . smaguma pakāpes neitropēniju laika mediāna līdz pirmās reakcijas rašanās brīdim bija 6 nedēļas (robežās no 0,14 līdz 180 nedēļām), un jebkuras reakcijas ilguma mediāna bija 1,79 nedēļas (95% TI, robežās no 1,29 līdz 2 nedēļām). 1,1% pacientu, kuri saņēma asciminibu, neatgriezeniski pārtrauca tā lietošanu neitropēnijas dēļ, savukārt 9,6% pacientu īslaicīgi pārtrauca lietot asciminibu blakusparādību dēļ.

Anēmija radās 12,9% pacientu, kuri saņēma asciminibu, un par 3. smaguma pakāpes reakcijām ziņots 5,3% pacientu. Pacienti ar  $\geq 3$ . smaguma pakāpes anēmiju laika mediāna līdz pirmo reakciju rašanās brīdim bija 30 nedēļas (robežās no 0,4 līdz 207 nedēļām), un jebkuras reakcijas ilguma mediāna bija 0,9 nedēļas (95% TI, robežās no 0,43 līdz 2,14 nedēļai). 0,6% pacientu īslaicīgi pārtrauca asciminiba lietošanu blakusparādību dēļ.

### Aizkuņģa dziedzera toksicitāte

Pankreatīts radās 2,5% pacientu, kuri saņēma asciminibu, un 3. smaguma pakāpes reakcijas bija 1,1% pacientu. Visas šīs reakcijas novērotas I fāzes pētījumā (X2101). 0,6% pacientu, kuri saņēma asciminibu, neatgriezeniski pārtrauca asciminiba lietošanu pankreatīta dēļ, savukārt 1,1% pacientu īslaicīgi pārtrauca lietot asciminibu blakusparādību dēļ. Asimptomātiska lipāzes un amilāzes līmeņu paaugstināšanās serumā radās 21,3% pacientu, kuri saņēma asciminibu, un 3. un 4. smaguma pakāpes reakcijas novērotas attiecīgi 10,1% un 2,2% pacientu. No pacientiem ar paaugstinātu aizkuņģa dziedzera enzīmu līmeni 2,2% pacientu neatgriezeniski pārtrauca asciminiba lietošanu blakusparādību dēļ.

### QT intervāla pagarināšanās

QT intervāla pagarināšanos elektrokardiogrammā novēroja 0,8% pacientu, kuri saņēma asciminibu. ASCSEMBL klīniskajā pētījumā vienam pacientam QTcF intervāls bija pagarināts vairāk par 500 milisekundēm (ms) kopā ar QTcF palielināšanos par vairāk nekā 60 ms, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, un vienam pacientam QTcF pagarinājās par vairāk nekā 60 ms salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni.

### Hipertensija

Hipertensija radās 18,5% pacientu, kuri saņēma asciminibu, un par 3. un 4. smaguma pakāpes reakcijām ziņots attiecīgi 8,4% un 0,3% pacientu. Pacienti ar  $\geq 3$ . smaguma pakāpes hipertensiju laika mediāna līdz pirmās reakcijas rašanās brīdim bija 14 nedēļas (robežās no 0,1 līdz 156 nedēļām). Blakusparādību dēļ asciminiba lietošanu īslaicīgi pārtrauca 0,8% pacientu.

### Novirzes laboratoriskos izmeklējumos

Fosfātu līmeņa pazemināšanās kā laboratoriska novirze novērota 17,9% (visas smaguma pakāpes) un 6,4% (3./4. pakāpe) no 156 pacientiem, kuri saņēma 40 mg asciminiba divas reizes dienā.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## 4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos asciminibs tika lietots devās līdz 280 mg divas reizes dienā bez paaugstinātas toksicitātes pierādījumiem.

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, jāuzsāk vispārēji atbalstoši pasākumi un simptomātiska ārstēšana.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EA06

#### Darbības mehānisms

Asciminibs ir spēcīgs ABL/BCR::ABL1 tirozīnkināzes inhibitors. Asciminibs bloķē BCR::ABL1 saplūšanas proteīna ABL1 kināzes aktivitāti, iedarbība vērsta uz ABL miristoila kabatu.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

*In vitro*, asciminibs inhibē ABL1 tirozīnkināzes aktivitāti, ja vidējās IC<sub>50</sub> vērtības ir zem 3 nanomoliem. No pacientiem iegūtās vēža šūnās asciminibs īpaši kavē to šūnu proliferāciju, kurās ir BCR::ABL1, ja IC<sub>50</sub> vērtības ir no 1 līdz 25 nanomoliem. Šūnās, kas izveidotas, lai ekspresētu vai nu BCR::ABL1 savvaļas tipu, vai T315I mutācijas formu, asciminibs kavē šūnu augšanu, ja vidējās IC<sub>50</sub> vērtības ir attiecīgi 0,61 ± 0,21 un 7,64 ± 3,22 nanomoli.

HML peļu ksenotransplantāta modeļos asciminibs no devas atkarīgā veidā inhibēja to audzēju augšanu, kas satur vai nu BCR::ABL1 savvaļas tipu, vai T315I mutācijas formu, un audzēja regresēšanu novēroja, ja devas pārsniedza attiecīgi 7,5 mg/kg vai 30 mg/kg divas reizes dienā.

#### Sirds elektrofizioloģija

Ārstēšanai ar asciminibu ir raksturīga ar iedarbību saistīta QT intervāla pagarināšanās.

Korelācija starp asciminiba koncentrāciju un aprēķinātajām vidējām QT intervāla izmaiņām, salīdzinot ar sākotnējo QT intervālu ar Fridericia korekciju ( $\Delta QTcF$ ), tika novērtēta 239 pacientiem ar Ph+ HML vai Ph+ akūtu limfoblastisku leikozi (ALL), kuri saņēma asciminibu devās no 10 līdz 280 mg divas reizes dienā un no 80 līdz 200 mg vienu reizi dienā. Aprēķinātais vidējais  $\Delta QTcF$  bija 3,35 ms (90% TI augšējā robeža: 4,43 ms) asciminiba devai 40 mg divas reizes dienā. Skatīt 4.4. apakšpunktu.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

##### Ph+ HML-HF

Asciminiba klīniskā efektivitāte un drošums, ārstējot pacientus ar Filadelfijas hromosomas pozitīvu mieloleikozi hroniskā fāzē (Ph+ HML HF) ar neveiksmīgu ārstēšanu vai divu vai vairāku tirozīnkināzes inhibitoru nepanesamību, tika izvērtēta daudzcentru, randomizētā, aktīvi kontrolētā un atklātā III fāzes pētījumā ASCSEMBL. Rezistence pret pēdējo TKI tika definēta kā jebkura no šādām parādībām: nav panākta hematoloģiska vai citoģenētiska atbildes reakcija 3 mēnešu laikā; BCR::ABL1 (starptautiskajā skalā - *the International Scale - IS*) >10% 6 mēnešos vai ilgāk; >65% Ph+ metafāzes pēc 6 mēnešiem vai >35% pēc 12 mēnešiem vai pēc tam; pilnīgas hematoloģiskās atbildes reakcijas (*complete haematological response - CHR*), daļējas citoģenētiskās atbildes reakcijas (*partial cytogenetic response - PCyR*), pilnīgas citoģenētiskās atbildes reakcijas (*complete cytogenetic response - CCyR*) vai nozīmīgas molekulārās atbildes reakcijas (*major molecular response - MMR*) zudums jebkurā laikā; jaunas BCR::ABL1 mutācijas, kas jebkurā laikā var izraisīt rezistenci pret pētāmajām zālēm vai klonu evolūciju Ph+ metafāzēs. Pēdējā TKI nepanesamība tika definēta kā nehematoloģiska toksicitāte bez atbildes reakcijas uz optimālu zāļu lietošanu, vai kā hematoloģiska toksicitāte, kas atkārtojas pēc devas samazināšanas līdz mazākai ieteicamajai devai.

Šajā pētījumā kopumā 233 pacienti bija randomizēti attiecībā 2:1 un stratificēti atbilstoši nozīmīgās citoģenētiskās atbildes reakcijas (*major cytogenetic response - MCyR*) statusam sākotnējā stāvoklī, lai saņemtu vai nu asciminiba 40 mg devu divas reizes dienā (N=157), vai bosutiniba 500 mg devu vienu reizi dienā (N=76). Pacienti ar zināmu T315I un/vai V299L mutāciju klātbūtni jebkurā laikā pirms iesaistīšanās pētījumā netika iekļauti ASCSEMBL. Pacienti turpināja ārstēšanu līdz nepieņemamas toksicitātes attīstībai vai ārstēšanas neveiksmei.

No pacientiem ar Ph+ HML HF 51,5% bija sievietes un 48,5% bija vīrieši, vecuma mediāna - 52 gadi (diapazonā no 19 līdz 83 gadiem). No 233 pacientiem 18,9% bija 65 gadus veci vai vecāki, bet 2,6% bija 75 gadus veci vai vecāki. Pacienti bija baltās (74,7%), mongoloīdās (14,2%) un melnās (4,3%) rases pārstāvji. No 233 pacientiem 80,7% un 18% Austrumu Sadarbības onkoloģijas grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group - ECOG*) funkcionālais stāvoklis bija attiecīgi 0 vai 1. Pacienti, kuri agrāk saņēma 2, 3, 4, 5 vai vairāk iepriekšējās izvēles TKI, bija attiecīgi 48,1%, 31,3%, 14,6% un 6%.

Randomizētas ārstēšanas ilguma mediāna bija 103 nedēļas (diapazonā no 0,1 līdz 201 nedēļām) pacientiem, kuri saņēma asciminibu, un 31 nedēļa (diapazonā no 1 līdz 188 nedēļām) pacientiem, kuri saņēma bosutinibu.

### Rezultāti

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija MMR rādītājs pēc 24 nedēļām un sekundārais mērķa kritērijs bija MMR rādītājs pēc 96 nedēļām. MMR definēja kā BCR::ABL1 IS attiecību  $\leq 0,1\%$ . Citi sekundārie mērķa kritēriji bija CCyR rādītājs pēc 24 un 96 nedēļām, ko definēja kā Filadelfijas pozitīvu metafāžu neesamība kaulu smadzenēs, pārbaudot vismaz 20 metafāzes.

ASCSEMBL pētījuma galvenie efektivitātes rezultāti apkopoti 3. tabulā.

**3. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem, kuri ārstēti ar diviem vai vairākiem tirozīnkināzes inhibitoriem (ASCSEMBL)**

	<b>Asciminibs 40 mg divas reizes dienā N=157</b>	<b>Bosutinibs 500 mg vienu reizi dienā N=76</b>	<b>Starpība (95% TI)<sup>1</sup></b>	<b>p-vērtība</b>
MMR rādītājs, % (95% TI) 24. nedēļā	25,48 (18,87; 33,04)	13,16 (6,49; 22,87)	12,24 (2,19; 22,30)	0,029 <sup>2</sup>
MMR rādītājs, % (95% TI) 96. nedēļā	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 rādītājs, % (95% TI) 24. nedēļā	40,78 (31,20; 50,90)	24,19 (14,22; 36,74)	17,30 (3,62; 30,99)	Nav formāli analizēts
CCyR rādītājs, % (95% TI) 96. nedēļā	39,81 (30,29; 49,92)	16,13 (8,02; 27,67)	23,87 (10,3; 37,43)	Nav formāli analizēts

<sup>1</sup> Koriģējot atbilstoši sākotnējam nozīmīgās citoģenētiskās atbildes reakcijas statusam.

<sup>2</sup> *Cochran-Mantel-Haenszel* divpusējs tests, stratificēts pēc sākotnējās nozīmīgās citoģenētiskās atbildes reakcijas statusa.

<sup>3</sup> CCyR analīze pamatojas uz pacientiem, kuriem sākotnēji nebija CCyR.

Primārais un galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija vienīgie, kuru statistiskais nozīmīgums tika oficiāli pārbaudīts saskaņā ar protokolu.

ASCEMBL pētījumā 12,7% pacientu, kuri ārstēti ar asciminibu, un 13,2% pacientu, kuri saņēma bosutinibu, sākotnēji bija viena vai vairākas BCR::ABL1 mutācijas. MMR 24. nedēļā novērota attiecīgi 35,3% un 24,8% pacientu ar vai bez jebkādas sākotnējas BCR::ABL1 mutācijas, kuri saņēma asciminibu. MMR 24. nedēļā novērota attiecīgi 25% un 11,1% pacientu ar vai bez jebkādas sākotnējas mutācijas, kuri saņēma bosutinibu. MMR rādītājs 24. nedēļā pacientiem, kuriem randomizētā ārstēšana bija trešā, ceturtā vai piektā vai turpmākā TKI izvēle, bija attiecīgi 29,3%, 25% un 16,1% ar asciminibu ārstētiem pacientiem un 20%, 13,8% un 0% pacientiem, kuri saņēma bosutinibu.

Pēc Kaplana-Meijera aprēķinātais pacientu īpatsvars, kuri saņēma asciminibu un saglabāja MMR vismaz 72 nedēļas, bija 96,7% (95% TI: 87,4; 99,2).

### Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Scemblix vienā vai vairākās pediatrikās populācijas HML apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Asciminibs uzsūcas ātri, sasniedzot vidējo maksimālo koncentrāciju plazmā ( $T_{max}$ ) 2 – 3 stundās pēc iekšķīgas lietošanas neatkarīgi no devas. Ģeometriskā vidējā  $C_{max}$  un  $AUC_{tau}$  (geoCV%) līdzsvara koncentrācijā ir attiecīgi 793 ng/ml (49%) un 5262 ng\*h/ml (48%) pēc asciminiba lietošanas 40 mg divas reizes dienā. PBFK modeļi prognozē, ka asciminiba uzsūkšanās ir aptuveni 100%, savukārt biopieejamība – aptuveni 73%.

Asciminiba biopieejamība var samazināties, vienlaicīgi lietojot perorālās zāles, kas kā palīgvielu satur hidroksipropil-β-ciklodekstrīnu. Vairāku itrakonazola šķīduma iekšķīgai lietošanai devu, kas satur hidroksipropil-β-ciklodekstrīnu, kopā 8 g devā, vienlaicīga lietošana ar 40 mg asciminiba devu veselīgiem cilvēkiem samazināja asciminiba  $AUC_{inf}$  par 40,2%.

### Pārtikas ietekme

Pārtikas patēriņš samazina asciminiba biopieejamību, un maltītei ar augstu tauku saturu ir lielāka ietekme uz asciminiba farmakokinētiku nekā maltītei ar zemu tauku saturu. Asciminiba AUC samazinās par 62,3%, lietojot treknu maltīti, un par 30%, lietojot maltīti ar zemu tauku saturu, salīdzinot ar stāvokli tukšā dūšā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Izkliede

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, asciminiba šķietamais izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī ir 111 litri. Asciminibs galvenokārt izplatās plazmā, un asins pret plazmu vidējā attiecība ir 0,58 neatkarīgi no devas, pamatojoties uz *in vitro* datiem. Asciminibs 97,3% saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām neatkarīgi no devas.

### Biotransformācija

Asciminibs galvenokārt tiek metabolizēts ar CYP3A4 mediētu oksidāciju un ar UGT2B7 un UGT2B17 mediētu glikuronizāciju. Asciminibs ir galvenā plazmā cirkulējošā sastāvdaļa (92,7% no lietotās devas).

## Eliminācija

Asciminibs galvenokārt tiek izvadīts ar fēcēm, un neliela daudzumā – caur nierēm. Pēc vienreizējas perorālas 80 mg ar [<sup>14</sup>C]-iezīmētās asciminiba devas lietošanas veseliem cilvēkiem fēcēs un urīnā atklāja attiecīgi 80% un 11% asciminiba devas. Neizmainītā asciminiba izdalīšanās ar fēcēm veido 56,7% no lietotās devas.

Asciminibs tiek izvadīts ar žulti, izmantojot krūts vēža rezistentu proteīnu (BCRP).

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, asciminiba kopējais perorālais klīrens (CL/F) pēc 40 mg lietošanas divas reizes dienā ir 6,31 l/stundā. Lietojot 40 mg divas reizes dienā, asciminiba eliminācijas pusperiodes ir satrp 7 un 15 stundām.

## Linearitāte/nelinearitāte

Asciminibs uzrāda nenožīmīgu līdzsvara koncentrācijas (AUC un C<sub>max</sub>) palielināšanos proporcionāli devas palielināšanai devu diapazonā no 10 līdz 200 mg, lietojot vienu vai divas reizes dienā.

Ģeometriskā vidējā uzkrāšanās attiecība ir aptuveni 2 reizes. Līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts 3 dienu laikā, lietojot 40 mg devu divas reizes dienā.

## Zāļu mijiedarbības potenciāla *in vitro* novērtēšana

Asciminibs tiek metabolizēts vairākos ceļos, tajā skaitā ar CYP3A4, UGT2B7 un UGT2B17 enzīmiem un ar žulti, ko izdala transportētājs BCRP. Zāles, kas inhibē vai inducē CYP3A4, UGT un/vai BCRP ceļus, var mainīt asciminiba iedarbību.

## CYP450 un UGT enzīmi

*In vitro* asciminibs atgriezeniski inhibē CYP3A4/5, CYP2C9 un UGT1A1, ja koncentrācija plazmā sasniegta, lietojot 40 mg divas reizes dienā devu. Asciminibs var palielināt tādu zāļu iedarbību, kas ir CYP3A4/5 un CYP2C9 substrāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).

## Transportētāji

Asciminibs ir BCRP un P-gp substrāts.

Asciminibs inhibē BCRP, P-gp un OATP1B ar Ki vērtībām attiecīgi 24, 22 un 2 mikromoli. Pamatojoties uz PBFK modeļiem, asciminibs var palielināt to zāļu iedarbību, kas ir šo transportētāju substrāti.

## Īpašas pacientu grupas

### Dzimums, rase, ķermeņa masa

Dzimums, rase vai ķermeņa masa klīniski nozīmīgi neietekmē asciminiba sistēmisko iedarbību.

### Nieru darbības traucējumi

Speciāls nieru darbības traucējumu pētījums tika veikts, iekļaujot 6 personas ar normālu nieru darbību (absolūtais glomerulārās filtrācijas ātrums [aGFR]  $\geq 90$  ml/min) un 8 personas ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kuriem nav nepieciešama dialīze (aGFR no 15 līdz <30 ml/min). Pēc vienreizējas perorālas 40 mg asciminiba devas lietošanas asciminiba AUC<sub>inf</sub> un C<sub>max</sub> palielinājās attiecīgi par 56% un 8% personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar personām ar normālu nieru darbību (skatīt 4.2. apakšpunktu). Populācijas farmakokinētikas modeļi liecina par asciminiba līdzsvara stāvokļa AUC<sub>0-24h</sub> mediānas palielināšanos par 11,5% personām ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar personām ar normālu nieru darbību.

### Aknu darbības traucējumi

Speciāls aknu darbības traucējumu pētījums tika veikts, iekļaujot 8 personas ar normālu aknu darbību, viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh A* klases novērtējums 5-6), vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh B* klases novērtējums 7-9) vai smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh C* klases novērtējums 10-15). Pēc vienreizējas perorālas 40 mg asciminiba devas lietošanas asciminiba  $AUC_{inf}$  palielinājās attiecīgi par 22%, 3% un 66% personām ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar personām ar normālu aknu darbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

#### Drošuma farmakoloģija

*In vivo* sirds drošuma pētījumos ar suņiem novēroja vidēji izteiktu kardiovaskulāru ietekmi (paātrinātu sirdsdarbību, pazeminātu sistolisko spiedienu, pazeminātu vidējo arteriālo spiedienu un pazeminātu arteriālo pulsa spiedienu), iespējams, ja AUC iedarbība ir 12 reizes lielāka nekā tā, kas sasniegta pacientiem, lietojot ieteicamo devu (ID) 40 mg divas reizes dienā.

#### Atkārtotu devu toksicitāte

Ietekme uz aizkuņģa dziedzeri (seruma amilāzes un lipāzes līmeņa paaugstināšanās, acināro šūnu bojājumi) radās suņiem, ja AUC iedarbība bija zemāka par to, kāda tika sasniegta pacientiem, lietojot ID 40 mg divas reizes dienā. Tika novērota atveseļošanās tendence.

Žurkām, suņiem un pērtiķiem tika novērota aknu enzīmu un/vai bilirubīna līmeņa paaugstināšanās. Žurkām un pērtiķiem novēroja histopatoloģiskas aknu izmaiņas (centrilobulāru hepatocītu hipertrofiju, nelielu žults ceļu hiperplāziju, pastiprinātu atsevišķu hepatocītu nekrozi un difūzu hepatocelulāru hipertrofiju). Šīs izmaiņas novēroja, ja AUC iedarbība bija līdzvērtīga (žurkām) vai 12 līdz 18 reizes lielāka (attiecīgi suņiem un pērtiķiem) nekā pacientiem, lietojot ID 40 mg divas reizes dienā. Šīs izmaiņas bija pilnībā atgriezeniskas.

Ietekme uz asinsrades sistēmu (eritrocītu masas samazināšanās, palielināts liesas vai kaulu smadzeņu pigments un palielināts retikulocītu skaits) atbilst vieglai un reģeneratīvai, ekstravaskulārai hemolītiskai anēmijai visām sugām. Šīs izmaiņas radās, ja AUC iedarbība bija vai nu līdzvērtīga (žurkām), vai 12 līdz 14 reizes (attiecīgi suņiem un pērtiķiem) lielāka nekā tās, kas tika sasniegtas pacientiem, lietojot ID 40 mg divas reizes dienā. Šīs izmaiņas bija pilnībā atgriezeniskas.

Žurkām divpadsmitpirkstu zarnā bija minimāla gļotādas hipertrofija/hiperplāzija (gļotādas biezuma palielināšanās ar biežu bārkstiņu pagarināšanos), ja AUC iedarbība bija 30 reizes lielāka nekā pacientiem, lietojot ID 40 mg divas reizes dienā. Šīs izmaiņas bija pilnībā atgriezeniskas.

Minimālu vai nelielu virsniņu hipertrofiju un vieglu vai vidēji samazinātu vakuolāciju *zona fasciculata* novēroja, ja AUC iedarbība bija līdzvērtīga (pērtiķiem) vai 19 reizes lielāka (žurkām) nekā pacientiem, lietojot ID 40 mg divas reizes dienā. Šīs izmaiņas bija pilnībā atgriezeniskas.

#### Kancerogenitāte un mutagenitāte

Asciminibam nebija mutagēna, klastogēna vai aneigēna potenciāla ne *in vitro*, ne *in vivo*.

2 gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā žurkām, lietojot devas, kas vienādas vai lielākas par 30 mg/kg/dienā, mātītēm tika novērotas neoplastiskas proliferatīvas izmaiņas, kas sastāvēja no olnīcu Sertoli šūnu hiperplāzijas. Labdabīgi Sertoli šūnu audzēji olnīcās tika novēroti žurku mātītēm, lietojot lielāko devu 66 mg/kg/dienā. Žurku mātītēm asciminiba AUC ekspozīcija, lietojot 66 mg/kg/dienā, parasti bija 8 reizes lielāka nekā pacientiem, lietojot 40 mg divas reizes dienā.

Šo atradņu klīniskā nozīme pašlaik nav zināma.

## Reproduktīvā toksicitāte

Reprodukcijas pētījumi ar grūsnām žurkām un trušiem liecināja, ka asciminiba perorāla lietošana organoģenēzes laikā izraisa embriotoksicitāti, fetotoksicitāti un teratogēnitāti.

Embrija-augļa attīstības pētījumos žurkām novēroja nelielu augļa anomāliju (anasarka un sirds anomāliju) palielināšanos un palielinātu viscerālo un skeleta izmaiņu skaitu. Trušiem novēroja palielinātu rezorbcijas sastopamību, kas liecina par embriju/augļu mirstību, un nelielu sirds anomāliju sastopamību, kas liecina par teratogēnitāti. Žurkām, lietojot devas, kuru gadījumā nenovēro nevēlamu ietekmi (NOAEL - *no observed adverse effect level*) auglim 25 mg/kg/dienā, AUC iedarbība bija līdzvērtīga tai, kas sasniegta pacientiem, lietojot ID 40 mg divas reizes dienā. Trušiem, lietojot NOAEL auglim 15 mg/kg/dienā, AUC iedarbība bija līdzvērtīga tai, kas sasniegta pacientiem, lietojot ID 40 mg divas reizes dienā.

Fertilitātes pētījumā ar žurkām asciminibs neietekmēja reproduktīvo funkciju žurku tēviņiem un mātītēm. Lietojot devās 200 mg/kg/dienā, novēroja nelielu ietekmi uz tēviņu spermatozoīdu kustīgumu un spermatozoīdu skaitu, iespējams, ja AUC iedarbība bija 19 reizes lielāka par to, kas sasniegta pacientiem, lietojot ID 40 mg divas reizes dienā.

Prenatālās un postnatālās attīstības toksicitātes pētījums netika veikts.

## Fototoksicitāte

Pelēm asciminibam bija no devas atkarīga fototoksiska iedarbība, sākot ar 200 mg/kg/dienā. Ja NOAEL 60 mg/kg/dienā, iedarbība, pamatojoties uz  $C_{max}$  plazmā, bija 15 reizes lielāka nekā iedarbība pacientiem, lietojot ID 40 mg divas reizes dienā.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Scemblix 20 mg un 40 mg apvalkotās tabletes

Laktozes monohidrāts  
Mikrokristāliskā celuloze (E460i)  
Hidroksipropilceluloze (E463)  
Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)  
Polivinilspirts (E1203)  
Titāna dioksīds (E171)  
Magnija stearāts  
Talks (E553b)  
Koloidāls silīcija dioksīds  
Lecitīns (E322)  
Ksantāna sveķi (E415)  
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

#### Tikai Scemblix 20 mg apvalkotās tabletes

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

#### Tikai Scemblix 40 mg apvalkotās tabletes

Melnais dzelzs oksīds (E172)

## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Scemblix ir pieejams PHTFE/PVH/Al blisteros, kas satur 10 apvalkotās tabletes.

Iepakojuma lielumi:

20 vai 60 apvalkotās tabletes.

Scemblix 40 mg apvalkotās tabletes pieejamas arī vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 180 (3 kastītes pa 60) apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/22/1670/001-005

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

2022. gada 25. augusts

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.



## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības iesniegšanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

**A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Scemblix 20 mg apvalkotās tabletes  
*asciminibum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur asciminiba hidrochlorīdu, kas atbilst 20 mg asciminiba.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

20 apvalkotās tabletes  
60 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/22/1670/001	20 apvalkotās tabletes pa 20 mg
EU/1/22/1670/002	60 apvalkotās tabletes pa 20 mg

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Scemblix 20 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**BLISTERS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Scemblix 20 mg tabletes  
*asciminibum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Novartis Europharm Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Scemblix 40 mg apvalkotās tabletes  
*asciminibum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur asciminiba hidrochlorīdu, kas atbilst 40 mg asciminiba.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

20 apvalkotās tabletes  
60 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.



**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/22/1670/003	20 apvalkotās tabletes pa 40 mg
EU/1/22/1670/004	60 apvalkotās tabletes pa 40 mg

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Scemblix 40 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Scemblix 40 mg apvalkotās tabletes  
*asciminibum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur asciminiba hidrohlorīdu, kas atbilst 40 mg asciminiba.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

Vairāku kastīšu iepakojums: 180 (3 x 60) apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/22/1670/005

180 (3 x 60) apvalkotās tabletes pa 40 mg

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Scemblix 40 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Scemblix 40 mg apvalkotās tabletes  
*asciminibum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur asciminiba hidrochlorīdu, kas atbilst 40 mg asciminiba.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

60 apvalkotās tabletes  
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/22/1670/005

180 (3 x 60) apvalkotās tabletes pa 40 mg

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Scemblix 40 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**BLISTERS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Scemblix 40 mg tabletes  
*asciminibum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Novartis Europharm Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

**Scemblix 20 mg apvalkotās tabletes**

**Scemblix 40 mg apvalkotās tabletes**

*asciminibum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Scemblix un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Scemblix lietošanas
3. Kā lietot Scemblix
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Scemblix
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir Scemblix un kādam nolūkam to lieto**

#### **Kas ir Scemblix**

Scemblix satur aktīvo vielu asciminibu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par proteīnkināzes inhibitoriem.

#### **Kādam nolūkam Scemblix lieto**

Scemblix ir pretvēža zāles, ko lieto, lai ārstētu pieaugušos ar asins vēža veidu (leikoze), ko sauc par Filadelfijas hromosomu pozitīvu hronisku mieloleikozi hroniskā fāzē (Ph+ HML HF). To lieto pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar divām vai vairākām pretvēža zālēm, ko sauc par tirozīna kināzes inhibitoriem.

#### **Kā Scemblix darbojas**

Ph+ HML gadījumā organisms ražo pārāk daudz patoloģisku balto asins šūnu. Scemblix bloķē olbaltumvielas (BCR::ABL1), ko ražo patoloģiskas baltās asins šūnas, darbību un aptur to dalīšanos un augšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu darbību vai kāpēc šīs zāles Jums ir parakstītas, jautājiet ārstam vai farmaceitam.



## 2. Kas Jums jāzina pirms Scemblix lietošanas

### Nelietojiet Scemblix šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret asciminibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Scemblix lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja uz Jums attiecas kāds no šiem nosacījumiem:

- ja Jums ir vai kādreiz ir bijušas stipras sāpes vēdera augšdaļā, kas var būt Jūsu aizkuņģa dziedzera darbības traucējumu dēļ (aizkuņģa dziedzera iekaisums, pankreatīts);
- ja Jums kādreiz ir bijusi vai tagad varētu būt B hepatīta infekcija. Tas ir tāpēc, ka Scemblix var izraisīt B hepatīta atkārtotu aktivizēšanos. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts Jūs rūpīgi pārbaudīs, vai Jums nav šīs infekcijas pazīmes.

### Nekavējoties pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja ārstēšanas ar Scemblix laikā novērojat kādu no tālāk minētajām blakusparādībām:

- ja Jums ir vājums, spontāna asiņošana vai zilumi un biežas infekcijas ar tādām pazīmēm kā drudzis, drebuļi, iekaisis kakls vai čūlas mutē. Tās var būt pazeminātas kaulu smadzeņu aktivitātes pazīmes, kā rezultātā rodas mielosupresija (samazinās balto asins šūnu, sarkano asins šūnu un trombocītu skaits);
- ja asins analīzes liecina, ka Jums ir augsts enzīmu, ko sauc par lipāzi un amilāzi, līmenis (aizkuņģa dziedzera bojājuma pazīmes, ko sauc arī par aizkuņģa dziedzera toksicitāti);
- ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi vai sirds ritma traucējumi, piemēram, neregulāra sirdsdarbība vai patoloģiska sirds elektriskā aktivitāte, ko sauc par QT intervāla pagarināšanos, ko var redzēt elektrokardiogrammā (EKG);
- ja asins analīzes liecina, ka Jums ir zems kālija vai magnija līmenis (hipokalēmija vai hipomagnēmija);
- ja Jūs ārstējaties ar zālēm, kurām var būt nevēlama ietekme uz sirds darbību (*torsades de pointes*) (skatīt "Citas zāles un Scemblix");
- ja Jums rodas galvassāpes, reibonis, sāpes krūšu kurvī vai elpas trūkums (augsta asinsspiediena iespējamās pazīmes, ko sauc arī par hipertensiju).

### Kontrole ārstēšanas ar Scemblix laikā

Ārsts regulāri kontrolēs Jūsu stāvokli, lai pārbaudītu, vai terapija dod vēlamo efektu. Ārstēšanas laikā Jums tiks veiktas regulāras pārbaudes, tai skaitā asins analīzes. Šajās pārbaudēs kontrolēs:

- asins šūnu (balto asins šūnu, sarkano asins šūnu un trombocītu) daudzumu;
- aizkuņģa dziedzera enzīmu (amilāzes un lipāzes) līmeni;
- elektrolītu (kālija, magnija) līmeni;
- Jūsu sirdsdarbību un asinsspiedienu.

### Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

## **Citas zāles un Scemblix**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lieto, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. It īpaši pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat:

- zāles, ko parasti lieto krampju (lēkmju) ārstēšanai, piemēram, karbamazepīnu, fenobarbitālu vai fenitoīnu;
- zāles, ko lieto sāpju mazināšanai un/vai kā sedatīvus līdzekļus pirms medicīniskām vai ķirurģiskām procedūrām vai to laikā, piemēram, alfentanilu vai fentanilu;
- zāles, ko lieto migrēnas vai demences ārstēšanai, piemēram, dihidroergotamīnu vai ergotamīnu;
- zāles, kurām var būt nevēlama ietekme uz sirds elektrisko aktivitāti (*torsades de pointes*), piemēram, bepridilu, hlorohīnu, klaritromicīnu, halofantrīnu, haloperidolu, metadonu, moksifloksacīnu vai pimozīdu;
- zāles, ko lieto, lai samazinātu asins recēšanas spēju, piemēram, varfarīnu;
- zāles, ko lieto smaga zarnu iekaisuma vai smaga reimatiska locītavu iekaisuma ārstēšanai, piemēram, sulfasalazīnu;
- zāles, ko lieto vēža, smaga reimatiska locītavu iekaisuma vai psoriāzes ārstēšanai, piemēram, metotreksātu;
- zāles, ko lieto holesterīna līmeņa asinīs pazemināšanai, piemēram, pravastatīnu, atorvastatīnu, pitavastatīnu, rosuvastatīnu un simvastatīnu;
- asinszāli (zināma arī kā *Hypericum perforatum*), augu izcelsmes zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai.

Ja jau lietojat Scemblix, Jums jāpastāsta ārstam, ja Jums ir parakstītas jebkādas jaunas zāles.

Jautājiet ārstam vai farmaceitam, ja neesat pārliecināts, vai Jūsu zāles ir kādas no iepriekš minētajām zālēm.

## **Scemblix kopā ar uzturu un dzērienu**

Nelietojiet šīs zāles ēšanas laikā. Lietojiet tās vismaz 2 stundas pēc un 1 stundu pirms ēšanas. Sīkāku informāciju skatīt 3. punktā “Kad lietot Scemblix”.

## **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### Grūtniecība

Scemblix var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam. Ja esat sieviete, kurai varētu iestāties grūtniecība, ārsts pārrunās ar Jums iespējamo risku, lietojot to grūtniecības vai bērna barošanas ar krūti laikā.

Ja esat sieviete, kurai varētu iestāties grūtniecība, pirms ārstēšanas ar Scemblix uzsākšanas ārsts var veikt grūtniecības testu.

Ja Jums pēc ārstēšanas ar Scemblix uzsākšanas iestājas grūtniecība vai domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

### Kontracepcijas padomi sievietēm

Ja esat sieviete, kurai varētu iestāties grūtniecība, Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas ar Scemblix laikā un vismaz 3 dienas pēc tās lietošanas pārtraukšanas, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās. Jautājiet savam ārstam par efektīvām kontracepcijas metodēm.

### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Scemblix izdalās mātes pienā. Tādēļ tā lietošanas laikā un vismaz 3 dienas pēc tā lietošanas pārtraukšanas Jums jāpārtrauc barot bērnu ar krūti.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Šīs zāles neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja pēc šo zāļu lietošanas Jums rodas blakusparādības (piemēram, reibonis vai redzes traucējumi), kas var ietekmēt spēju droši vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot instrumentus vai mehānismus, Jums jāatturas no šīm darbībām, līdz ietekme ir izzudusi.

### **Scemblix satur laktozi un nātriju**

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **3. Kā lietot Scemblix**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

#### **Cik daudz Scemblix lietot**

Ārsts precīzi pateiks, cik tablešu dienā Jums jālieto un kā tās lietot.

Ieteicamā deva ir 1 tablete Scemblix 40 mg divas reizes dienā. Lietojiet 1 tableti, pēc tam apmēram 12 stundas vēlāk lietojiet vēl vienu.

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz ārstēšanu un iespējamām blakusparādībām, ārsts var lūgt Jums mainīt devu uz mazāku vai uz laiku vai pavisam pārtraukt ārstēšanu.

#### **Kad lietot Scemblix**

Lietojiet Scemblix:

- vismaz 2 stundas pēc ēšanas,
- pēc tam nogaidiet vismaz 1 stundu, lai atkal paēstu.

Šo zāļu lietošana katru dienu vienā un tajā pašā laikā palīdzēs Jums atcerēties, kad jālieto zāles.

#### **Kā lietot Scemblix**

Norijiet tabletes veselas, uzdzerot glāzi ūdens. Tās nedrīkst sadalīt, saspīest vai sakošļāt, lai nodrošinātu pareizu devu.

#### **Cik ilgi lietot Scemblix**

Turpiniet lietot šīs zāles tik ilgi, cik ārsts Jums teicis. Tā ir ilgstoša ārstēšana, kas var ilgt mēnešiem vai pat gadiem. Ārsts regulāri kontrolēs Jūsu stāvokli, lai pārbaudītu, vai ārstēšanai ir vēlāmā iedarbība.

Ja Jums ir jautājumi par šo zāļu lietošanas ilgumu, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

#### **Ja esat lietojis Scemblix vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis tabletes vairāk nekā noteikts vai ja kāds cits nejauši lietojis Jūsu zāles, nekavējoties sazinieties ar ārstu, lai saņemtu padomu. Parādiet viņam iepakojumu. Var būt nepieciešama ārstēšana.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Scemblix**

Ja līdz nākamajai devai ir mazāk nekā 6 stundas, izlaidiet aizmirsto devu un pēc tam lietojiet nākamo, kā plānots.

Ja līdz nākamajai devai ir vairāk nekā 6 stundas, lietojiet aizmirsto devu un pēc tam lietojiet nākamo, kā plānots.

#### **Ja pārtraucat lietot Scemblix**

Nepārtrauciet lietot šīs zāles, ja vien to nav ieteicis ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

##### **Dažas blakusparādības var būt nopietnas**

Ja Jums rodas nopietnas blakusparādības, pārtrauciet lietot šīs zāles un nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

**Ļoti bieži** (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- spontāna asiņošana vai zilumi (zema trombocītu līmeņa pazīmes, trombocitopēnija);
- drudzis, iekaisis kakls, biežas infekcijas (zema balto asins šūnu līmeņa pazīmes, neitropēnija).

**Retāk** (var skart līdz 1 no katriem 100 cilvēkiem):

- neregulāra sirdsdarbība, sirds elektriskās aktivitātes izmaiņas (QT intervāla pagarināšanās);
- drudzis virs 38°C, kas saistīts ar zemu balto asins šūnu līmeni (febrila neitropēnija).

##### **Citas iespējamās blakusparādības**

Citas blakusparādības ir uzskaitītas turpmāk. Ja šīs blakusparādības kļūst smagas, lūdzu, pastāstiet par tām savam ārstam vai farmaceitam.

**Ļoti bieži** (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- deguna un rīkles infekcijas (augšējo elpceļu infekcija),
- nogurums, nespēks, bāla āda (zema sarkano asins šūnu līmeņa, anēmijas pazīmes),
- galvassāpes, reibonis, sāpes krūšu kurvī, elpas trūkums (augsta asinsspiediena, hipertensijas pazīmes),
- galvassāpes,
- reibonis,
- klepus,
- vemšana,
- caureja,
- slikta dūša,
- sāpes vēderā,
- izsitumi,
- sāpes muskuļos, kaulos vai locītavās (skeleta-muskuļu sāpes),
- locītavu sāpes (artralģija),
- nogurums (nogurums),
- nieze (*pruritus*).

**Bieži** (var skart līdz 1 no katriem 10 cilvēkiem):

- drudzis, klepus, apgrūtināta elpošana, sēkšana (apakšējo elpceļu infekciju pazīmes),
- gripa,
- ēstgribas zudums,
- neskaidra redze,
- sausas acis,
- sirdsklauves,
- sāpes krūtīs, klepus, žagas, ātra elpošana, šķidrums uzkrāšanās starp plaušām un krūškurvja dobumu, ja tas ir stipras, var izraisīt elpas trūkumu (pleiras izsvīdums),
- elpas trūkums, apgrūtināta elpošana (aizdusas pazīmes),
- sāpes krūškurvī (ne sirds izraisītas sāpes krūšu kurvī),
- stipras sāpes vēdera augšdaļā (aizkuņģa dziedzera iekaisuma, pankreatīta pazīme),
- niezoši izsitumi (nātrene),
- drudzis (pireksija),
- ģeneralizēts pietūkums (tūska).

**Retāk** (var skart līdz 1 no katriem 100 cilvēkiem)

- alerģiska reakcija, kura var ietvert izsitumus, nātreni, apgrūtinātu elpošanu vai zemu asinsspiedienu (paaugstināta jutība).

**Novirzes asins analīžu rezultātos**

Ārstēšanas laikā asins analīžu rezultāti var būt izmainīti, kas var sniegt ārstam informāciju par Jūsu orgānu darbību. Piemēram, šādi.

**Ļoti bieži** (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- augsts enzīmu lipāzes un amilāzes līmenis (aizkuņģa dziedzera funkcija);
- augsts enzīmu transamināžu līmenis, tai skaitā alanīna aminotransferāze (ALAT), aspartātaminotransferāze (AST) un gamma glutamiltransferāze (GGT) (aknu funkcija),
- augsts tauku/lipīdu līmenis.

**Bieži** (var skart līdz 1 no katriem 10 cilvēkiem):

- augsts vielas bilirubīna līmenis (aknu funkcija),
- augsts enzīma kreatīnfosfokināzes līmenis (muskuļu funkcija),
- augsts cukura līmenis asinīs.

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Scemblix

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc EXP.

Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas iepakojuma bojājumus vai, ja ir kādas viltojuma pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Scemblix satur

- Aktīvā viela ir asciminibs.  
Katra 20 mg apvalkotā tablete satur asciminiba hidrohlorīdu, kas atbilst 20 mg asciminiba.  
Katra 40 mg apvalkotā tablete satur asciminiba hidrohlorīdu, kas atbilst 40 mg asciminiba.
- Citas sastāvdaļas:  
20 mg un 40 mg apvalkotās tabletes: laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze (E460i), hidroksipropilceluloze (E463), kroskarmelozes nātrija sāls (E468), polivinilspirts (E1203), titāna dioksīds (E171), magnija stearāts, talks (E553b), koloidāls silīcija dioksīds, lecīfīns (E322), ksantāna sveķi (E415), sarkanais dzelzs oksīds (E172).  
Tikai 20 mg apvalkotās tabletes: dzeltenais dzelzs oksīds (E172).  
Tikai 40 mg apvalkotās tabletes: melnais dzelzs oksīds (E172).  
Skatīt “Scemblix satur laktozi un nātriju” 2. punktā.

### Scemblix ārējais izskats un iepakojums

Scemblix 20 mg apvalkotās tabletes (tabletes): gaiši dzeltenas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar slīpām malām, aptuveni 6 mm diametrā, ar iespiestu uzņēmuma logotipu vienā pusē un skaitli “20” otrā pusē.

Scemblix 40 mg apvalkotās tabletes (tabletes): violeti baltas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar slīpām malām, aptuveni 8 mm diametrā, ar iespiestu uzņēmuma logotipu vienā pusē un skaitli “40” otrā pusē.

Scemblix tiek piegādāts blisteros, kas satur 10 apvalkotās tabletes.

Ir pieejami šādi iepakojuma lielumi:  
20 vai 60 apvalkotās tabletes.

Scemblix 40 mg apvalkotās tabletes pieejamas arī vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 180 (3 kastītes pa 60) apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

### Ražotājs

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**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

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.