ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Scemblix 20 mg comprimidos recubiertos con película
Scemblix 40 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Scemblix 20 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 21,62 mg hidrocloruro de asciminib equivalente a 20 mg de asciminib.

Excipiente con efecto conocido
Cada comprimido recubierto con película contiene 43 mg de lactosa monohidrato.

Scemblix 40 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 43,24 mg hidrocloruro de asciminib equivalente a 40 mg asciminib.

Excipiente con efecto conocido
Cada comprimido recubierto con película contiene 86 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Scemblix 20 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película biconvexos, redondos de color amarillo pálido con bordes biselados de aproximadamente 6 mm de diámetro, grabado con el logotipo de la empresa en un lado y con “20” por el otro.

Scemblix 40 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película biconvexos, redondos de color blanco morado con bordes biselados de aproximadamente 8 mm de diámetro, grabado con el logotipo de la empresa en un lado y con “40” por el otro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Scemblix está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica en fase crónica con cromosoma Filadelfia positivo (LMC-FC Ph+) previamente tratado con dos o más inhibidores de la tirosina cinasa (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con leucemia.

Posología

La dosis recomendada es 40 mg dos veces al día, con un intervalo de 12 horas aproximadamente.

Dosis olvidada
Si ha transcurrido menos de 6 horas desde la dosis olvidada, se debe tomar y luego tomar la siguiente dosis a la hora que estuviera programada.

Si ha transcurrido más de 6 horas desde la dosis olvidada, se debe saltar y tomar la siguiente dosis a la hora que estuviera programada.

Duración del tratamiento
Se debe continuar el tratamiento con asciminib mientras exista beneficio clínico o hasta que aparezca una toxicidad inaceptable.

Ajustes de dosis por las reacciones adversas
La dosis inicial es de 40 mg dos veces al día, mientras que la dosis reducida es de 20 mg dos veces al día. La dosis se puede modificar en función de la seguridad y tolerabilidad de cada individuo, según se muestra en la Tabla 1. En los pacientes que no toleren una dosis de 20 mg dos veces al día se debe interrumpir asciminib de forma permanente.

Tabla 1 Modificación de dosis de asciminib para el manejo de algunas reacciones adversas

Reacción adversa	Modificación de dosis
Trombocitopenia y/o neutropenia	
RAN <1,0 x 10^9/l y/o PLT <50 x 10^9/l	Suspender asciminib hasta que se resuelva RAN ≥ 1 x 10^9/l y/o PLT ≥ 50 x 10^9/l. Si se resuelve: • En 2 semanas: reanudar a la dosis inicial. • Tras más de 2 semanas: reanudar a la dosis reducida. Para trombocitopenias y/o neutropenias graves recurrentes, suspender asciminib hasta que se resuelva RAN ≥1 x 10^9/l y PLT ≥50 x 10^9/l, entonces reanudar a la dosis reducida.
Elevación asintomática de la amilasas y/o lipasa	
Elevación >2,0 x LSN	Suspender asciminib hasta que se resuelva < 1,5 x LSN. • Si se resuelve: reanudar a la dosis reducida. Si los efectos vuelven a ocurrir con la dosis reducida, interrumpir de forma permanente. • Si no se resuelve: interrumpir de forma permanente. Realizar pruebas diagnósticas para descartar una pancreatitis.
Reacciones adversas no hematológicas	
Reacciones adversas de grado 3 o superior[1]	Suspender asciminib hasta que se pase a grado 1 o inferior. • Si se resuelve: reanudar a la dosis reducida. • Si no se resuelve: interrumpir de forma permanente.

RAN: recuento absoluto de neutrófilos; PLT: plaquetas; LSN: límite superior de lo normal
[1] De acuerdo a criterios de terminología común del Instituto Nacional de Cáncer para efectos adversos (NCI CTCAE, en sus siglas en inglés) v 4.03.

Poblaciones especiales
Personas de edad avanzada
No se requieren ajustes de dosis en pacientes de 65 años o mayores.

Insuficiencia renal
No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática
No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (ver sección 5.2).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Scemblix en los pacientes pediátricos menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Scemblix se administra por vía oral. Los comprimidos recubiertos con película se deben tragar enteros con un vaso de agua. No se deben romper ni triturar ni masticar.

Los comprimidos se deben tomar por vía oral sin comida. Se debe evitar el consumo de alimentos durante las 2 horas previas y 1 hora después de la toma de asciminib (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en las sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Mielosupresión

Se produjo trombocitopenia, neutropenia y anemia en pacientes que recibieron asciminib. Durante el tratamiento con asciminib se notificaron trombocitopenias y neutropenias graves (NCI CTCAE grado 3 o 4) (ver sección 4.8). La mielosupresión generalmente fue reversible y se manejó suspendiendo temporalmente el tratamiento. Se deben realizar hemogramas completos cada dos semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento y luego mensualmente, o si estuviera clínicamente indicado. Hacer un seguimiento a los pacientes para detectar signos y síntomas de mielosupresión.

En función de la gravedad de la trombocitopenia y/o la neutropenia, la dosis se debe suspender temporalmente, reducir o interrumpir de forma permanente el tratamiento, como se indica en la Tabla 1 (ver sección 4.2).

Toxicidad pancreática

En pacientes que recibieron asciminib se produjeron pancreatitis y elevaciones asintomáticas de la lipasa y la amilasa séricas, incluidas reacciones graves (ver sección 4.8).

Durante el tratamiento con asciminib se deben medir mensualmente los niveles séricos de lipasa y amilasa o cuando éstos estén clínicamente indicados. Se debe hacer un seguimiento a los pacientes para detectar signos y síntomas de toxicidad pancreática. En el caso de pacientes con antecedentes de pancreatitis, los controles deben ser más frecuentes. Si las elevaciones de la lipasa y de la amilasa séricas se acompañan de síntomas abdominales, se debe suspender temporalmente el tratamiento y se debe considerar realizar pruebas diagnósticas apropiadas para descartar una pancreatitis (ver sección 4.2).

En función de la gravedad de la elevación de la lipasa y de la amilasa sérica, la dosis se debe suspender temporalmente, reducir o interrumpir de forma permanente el tratamiento, tal y como se indica en la Tabla 1 (ver sección 4.2).

Prolongación del intervalo QT

La prolongación del intervalo QT apareció en los pacientes que recibieron asciminib (ver sección 4.8).

Se recomienda realizar un electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento con asciminib y vigilarse durante el tratamiento, como se indique clínicamente. Antes de administrar asciminib se debe corregir la hipopotasemia y la hipomagnesemia y controlar durante el tratamiento, tal y como se indique clínicamente.

Se debe tener cuidado cuando se administre concomitantemente asciminib con medicamentos con riesgo de *torsade de pointes* (ver las secciones 4.5 y 5.1).

Hipertensión

La hipertensión, incluida la hipertensión grave, ocurre en pacientes que recibieron asciminib (ver sección 4.8).

Se debe controlar la hipertensión y otros factores de riesgo cardiovasculares de forma regular, y durante el tratamiento con asciminib se deben utilizar los tratamientos estándar.

Reactivación de la hepatitis B

En pacientes portadores crónicos del virus de la hepatitis B (VHB) se ha reactivado el virus después de la administración con otros inhibidores de la tirosina cinasa BCR::ABL1. Antes de iniciar el tratamiento con asciminib los pacientes se deben someter a pruebas de VHB. Se deben vigilar a los portadores de VHB que necesiten tratamiento con asciminib, durante e incluso, varios meses después de la finalización del tratamiento, por si aparecieran signos y síntomas de una infección activa por VHB.

Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos con riesgo conocido de *torsades de pointes*

Se ha de prestar precaución cuando se administre asciminib con otros medicamentos con riesgo conocido de *torsades de pointes*, incluido entre otros, bepridil, cloroquina, claritromicina, halofantrina, haloperidol, metadona, moxifloxacino o pimozida (ver sección 5.1).

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de asciminib

Inductores potentes de CYP3A4
La administración concomitante de una dosis única de 40 mg de asciminib en sujetos sanos con inductores potentes CYP3A4 (rifampicina) hizo disminuir la AUC_{inf} en un 15 % y aumentar la $C_{máx}$ en un 9 % de asciminib.

Se debe tener precaución durante la administración concomitante de asciminib con inductores potentes de CYP3A4, incluidos, entre otros, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), que podría disminuir la eficacia de asciminib.

Medicamentos cuyas concentraciones plasmáticas podrían verse alteradas por asciminib

Sustratos de CYP3A4 con estrecho margen terapéutico
La administración concomitante de 40 mg de asciminib dos veces al día en sujetos sanos con un sustrato de CYP3A4 (midazolam) aumentó la AUC_{inf} y $C_{máx}$ de midazolam en un 28 % y 11 %, respectivamente.

Se debe tener precaución durante la administración concomitante de asciminib con sustratos conocidos de CYP3A4 que tienen un estrecho margen terapéutico, incluidos entre otros, fentanilo, alfentanilo, dihidroergotamina o ergotamina (ver sección 5.2). No es necesario ajustar la dosis de asciminib.

Sustratos de CYP2C9
La administración concomitante de 40 mg de asciminib dos veces al día en sujetos sanos con sustratos conocidos de CYP2C9 (warfarina) aumentó la AUC_{inf} y $C_{máx}$ de la warfarina-S en un 41 % and 8 %, respectivamente.

Se debe tener precaución durante la administración concomitante de asciminib con sustratos conocidos de CYP2C9 que tienen un estrecho margen terapéutico, incluidos entre otros, fenitoína o warfarina (ver sección 5.2). No es necesario ajustar la dosis de asciminib.

Sustratos OATP1B, BCRP o sustratos de ambos transportadores
Según el modelo farmacocinético con base fisiológica (por sus siglas en inglés, PBPK), se debe tener precaución cuando se administra concomitante asciminib con sustratos de OATP1B, BCRP o ambos transportadores, incluidos, entre otros, sulfasalazina, metotrexato, pravastatina, atorvastatina, pitavastatina, rosuvastatina y simvastatina. No se ha realizado ningún estudio clínico de interacción farmacológica.

Sustratos de la P-gp con estrecho margen terapéutico
Según el modelo PBPK, se debería tener precaución cuando se administre asciminib con sustratos de la P-gp como digoxina, dabigatrán y colchicina (ver sección 5.2), debido a su estrecho margen terapéutico. No es necesario ajustar la dosis de asciminib.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Antes de iniciar el tratamiento con asciminib se debe comprobar que no está embarazada.

Las mujeres sexualmente activas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces (métodos con tasas de embarazo menores al 1 %) mientras estén en tratamiento con asciminib y al menos durante 3 días después de haber suspendido el tratamiento.

Embarazo

No hay datos o son limitados relativos al uso de asciminib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar asciminib durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Se debe advertir a la paciente sobre el riesgo potencial al feto si toma asciminib durante el embarazo o si se quedara embarazada mientras esté en tratamiento con asciminib.

Lactancia

Se desconoce si asciminib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No hay datos sobre los efectos de asciminib en recién nacidos/lactantes alimentados con leche materna o sobre la producción de leche. Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves en recién nacidos/niños lactantes, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento ni al menos durante 3 días después de haber suspendido el tratamiento con asciminib.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de asciminib en la fertilidad humana. En estudios de fertilidad en ratas, asciminib no afectó la función reproductiva de ratas macho ni hembra. No obstante, se ha observado efectos adversos sobre la motilidad y en el recuento de esperma en ratas a dosis de 200 mg/kg/día (ver sección 5.3). Se desconoce su relevancia en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de asciminib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, se recomienda a los pacientes que sufran mareos, fatiga u otras reacciones adversas (ver sección 4.8) que pudieran afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas con seguridad, que se abstengan de realizar estas actividades mientras persistan estas reacciones adversas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia ≥ 20 %) de cualquier grado en pacientes que recibieron asciminib fueron dolor musculoesquelético (38,8 %), infecciones respiratorias de vías altas (29,5 %), fatiga (28,9 %), trombocitopenia (28,1 %), dolor de cabeza (26,4 %), artralgia (24,4 %), elevación de las enzimas pancreáticas (23 %), diarrea (22,5 %). dolor abdominal (22,2 %), prurito (21,6 %), hipertensión (20,8 %) y náuseas (20,8 %).

Las reacciones adversas más frecuentes de grado≥ 3 (incidencia ≥ 5%) en pacientes que recibieron asciminib fueron trombocitopenia (18,5 %), neutropenia (15,7 %), elevación de las enzimas pancreáticas (12,9 %), hipertensión (11,2 %) y anemia (5,3 %).

Las reacciones adversas graves sucedieron en el 13,2 % de los pacientes que recibieron asciminib. Las reacciones adversas graves más frecuentes (incidencia ≥1 %) fueron derrame pleural (2,5 %), infecciones respiratorias de vías bajas (2,2 %), trombocitopenia (1,7 %), pirexia (1,4 %), pancreatitis (1,1 %), dolor abdominal (1,1 %), dolor torácico no-cardiaco (1,1 %) y vómitos (1,1 %).

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad global de asciminib se ha evaluado de 356 pacientes con LMC Ph+ en fase crónica y en fase acelerada del estudio pivotal A2301 (ASCEMBL) de fase III y del estudio X2101 de fase I. En el ASCEMBL, los pacientes recibieron 40 mg de asciminib dos veces al día en monoterapia. En X2101, los pacientes recibieron asciminib, en monoterapia, en un rango de dosis de 10 a 200 mg dos veces al día y de 80 a 200 mg una vez al día. En el conjunto de datos agrupados, la mediana de duración de exposición a asciminib fue de 167 semanas (rango: 0,1 a 439 semanas).

Las reacciones adversas de estudios clínicos (Tabla 2) se enumeran de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Dentro de cada clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa utiliza la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000); muy raras (< 1/10 000).

Tabla 2 Reacciones adversas observadas con asciminib en los estudios clínicos

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones respiratorias de vías altas[1]
	Frecuentes	Infecciones respiratorias de vías bajas[2], gripe
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia[3], neutropenia[4], anemia[5]
	Poco frecuentes	Neutropenia febril, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Dislipemia[6]
	Frecuentes	Disminución del apetito, hiperglucemia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Dolor de cabeza, mareos
Trastornos oculares	Frecuentes	Sequedad de ojo, visión borrosa
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Palpitaciones
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión[7]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Disnea, tos
	Frecuentes	Derrame pleural, dolor torácico no cardíaco
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Aumento de las enzimas pancreáticas[8], vómitos, diarrea, náuseas, dolor abdominal[9]
	Frecuentes	Pancreatitis[10]
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Aumento de las enzimas hepáticas[11]
	Frecuentes	Aumento de la bilirrubina sanguínea[12]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción[13], prurito
	Frecuentes	Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético[14], artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga[15], edema[16], pirexia[17]
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Prolongación en el electrocardiograma del intervalo QT, aumento de la creatina fosfocinasa sanguínea

[1] Las infecciones respiratorias de vías altas incluyen: infecciones respiratorias de vías altas, nasofaringitis, faringitis y rinitis.
[2] Las infecciones respiratorias de vías bajas incluyen: neumonía, bronquitis y traqueobronquitis.
[3] La trombocitopenia incluye: trombocitopenia y disminución del recuento de plaquetas.
[4] La neutropenia incluye: neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos.
[5] La anemia incluye: anemia, disminución de la hemoglobina y anemia normocítica.
[6] La dislipemia incluye: hipertrigliceridemia, elevación del colesterol en sangre, hipercolesterolemia, aumento de los triglicéridos en sangre, hiperlipidemia y dislipemia.
[7] La hipertensión incluye: hipertensión y aumento de la presión sanguínea.
[8] El aumento de las enzimas pancreáticas incluye: aumento de la lipasa; aumento de la amilasa e hiperlipasemia.
[9] Los dolores abdominales incluyen: dolor abdominal y dolor en la parte superior del abdomen.
[10] Pancreatitis incluye: pancreatitis y pancreatitis aguda.
[11] Aumento de las enzimas hepáticas incluye: aumento de alanina aminotransferasa, del aspartato aminotransferasa, de la gamma-glutamiltransferasa, transaminasas e hipertransaminasemia.
[12] Los aumentos de bilirrubina en sangre incluyen: aumento de la bilirrubina sanguínea, aumento de la bilirrubina conjugada e hiperbilirubinemia.
[13] La erupción incluye: erupción, erupción maculopapular y erupción con prurito.
[14] El dolor musculoesquelético incluye: dolor en las extremidades; dolor de espalda, mialgias, dolor de huesos, dolor musculoesquelético, dolor de cuello, dolor musculoesquelético en el pecho y malestar musculoesquelético.
[15] La fatiga incluye: fatiga y astenia.
[16] El edema incluye: edema y edema periférico.
[17] La pirexia incluye: pirexia y aumento de la temperatura corporal.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Mielosupresión
La trombocitopenia aparece en el 28,1 % de los pacientes que reciben asciminib, con reacciones de grado 3 y 4 notificadas en el 6,7 % y 11,8 % de los pacientes, respectivamente. Entre los pacientes que presentan trombocitopenias de grado ≥ 3, la mediana de tiempo de la primera aparición fue de 6,14 semanas (rango: 0.14 a 64,14 semanas), con una mediana de duración de cualquier reacción de 2 semanas (IC del 95 %, rango: 1,43 a 2 semanas). El 2,5 % de los pacientes que recibieron asciminib interrumpieron de forma permanente debido a trombocitopenias, mientras que asciminib se suspendió temporalmente en el 12,4 % de los pacientes debido a la reacción adversa.

La neutropenia aparece en el 19,7 % de los pacientes que reciben asciminib, con reacciones de grado 3 y 4 notificadas en el 7,3 % y 8,4 % de los pacientes, respectivamente. Entre los pacientes que presentan neutropenia de grado ≥ 3, la mediana de tiempo de la primera aparición fue de 6,14 semanas (rango: 0,14 a 180,1 semanas), con una mediana de duración de cualquier reacción de 2 semanas (IC del 95 %, rango: 1,43 a 2,14 semanas). El 1,7 % de los pacientes que recibieron asciminib interrumpieron de forma permanente debido a neutropenias, mientras que asciminib se suspendió temporalmente en el 9,3 % de los pacientes debido a la reacción adversa.

La anemia aparece en el 13,2 % de los pacientes que reciben asciminib, con reacciones de grado 3 que aparecen en el 5,3 % de los pacientes. Entre los pacientes que presentan anemia de grado ≥ 3, la mediana de tiempo de la primera aparición fue 30,43 semanas (rango: 0,43 a 207 semanas), con una mediana de duración de cualquier reacción de 0,86 semanas (IC del 95 %, rango: 0,29 a 1,71 semanas). Se suspendió asciminib temporalmente en el 0,6 % de los pacientes debido a la reacción adversa.

Toxicidad pancreática
La pancreatitis aparece en el 2,5 % de los pacientes que reciben asciminib, con reacciones de grado 3 que aparecen en el 1,1 % de los pacientes. Todas estas reacciones ocurrieron en el estudio de fase I (X2101). El 0,6 % de los pacientes que recibieron asciminib interrumpieron de forma permanente debido a pancreatitis, mientras que asciminib se suspendió temporalmente en el 1,4 % de los pacientes debido a la reacción adversa. Aparecieron aumentos de lipasa sérica y de amilasa asintomáticas en el 23 % de los pacientes que reciben asciminib, con reacciones de grado 3 y 4 notificadas en el 10,4 % y 2,5 % de los pacientes, respectivamente. De los pacientes con aumentos de las enzimas pancreáticas, el 2,2 % de los pacientes, interrumpieron de forma permanente asciminib debido a la reacción adversa.

Prolongación del intervalo QT
La prolongación en el electrocardiograma del intervalo QT sucedió en el 1,1 % de los pacientes que reciben asciminib. En el estudio clínico ASCEMBL, un paciente tuvo una prolongación del intervalo QTcF mayor que 500 milisegundos (ms) junto con más de 60 ms de aumento de QTcF desde el inicio, un paciente tuvo una prolongación del intervalo QTcF con más de 60 ms de aumento de QTcF desde el inicio.

Hipertensión
La hipertensión sucedió en el 20,8 % de los pacientes que reciben asciminib, con reacciones de grado 3 que aparecen en el 11 % y 0,3 % de los pacientes, respectivamente. Entre los pacientes que presentan hipertensión de grado ≥ 3, la mediana de tiempo de la primera aparición fue de 29,21 semanas (rango: 0,14 a 365 semanas). El 0,8 % de los pacientes, interrumpieron de forma permanente asciminib debido a la reacción adversa.

Alteraciones de laboratorio
Como alteración de laboratorio hubo una disminución de los niveles de fosfato en el 17,9 % (todos los grados) y 7,1 % (grado 3/4) de los 156 pacientes que recibieron 40 mg de asciminib dos veces al día.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

En los estudios clínicos, asciminib ha sido administrado hasta dosis de 280 mg dos veces al día sin evidencia de un aumento de la toxicidad.

En caso de sospecha de sobredosis, se deben aplicar medidas de soporte general y tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína cinasa, código ATC: L01EA06

Mecanismo de acción

Asciminib es un inhibidor potente de la tirosina cinasa ABL/BCR::ABL1. Asciminib inhibe la actividad cinasa ABL1 de la proteína de fusión BCR::ABL1 al dirigirse específicamente al bolsillo de miristoilo de ABL.

Efectos farmacodinámicos

In vitro, asciminib inhibe la actividad tirosina cinasa del ABL1 a valores medios de IC_{50} por debajo de 3 nanomolar. En células cancerosas de pacientes, asciminib inhibe específicamente la proliferación de células que albergan BCR::ABL1 con valores IC_{50} entre 1 y 25 nanomolar. En células diseñadas para expresar el tipo salvaje o la mutación T315I de BCR::ABL1, asciminib inhibe el crecimiento celular con valores medios de IC_{50} de 0,61 ± 0,21 y 7,64 ± 3,22 nanomolar, respectivamente.

En modelos de xenoinjerto de ratón de LMC, asciminib inhibió el crecimiento de tumores que albergaban el tipo salvaje o la forma mutante T315I de BCR::ABL1, de forma dependiente de la dosis, observándose regresión tumoral a dosis superiores 7,5 mg/kg o 30 mg/kg dos veces al día, respectivamente.

Electrofisiología cardíaca
El tratamiento con asciminib se asocia con una prolongación del intervalo QT relacionada con la exposición.

Se evaluó la correlación entre la concentración de asciminib y el cambio medio estimado desde el inicio del intervalo QT con la corrección de Fridericia (ΔQTcF) en 239 pacientes con LMC Ph+ o con leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+, que recibieron asciminib en un rango de dosis de 280 mg dos veces al día y 80 a 200 mg una vez al día. La ΔQTcF estimada media fue de 3,35 ms (límite superior de IC de 90 %: 4,43 ms) para la dosis de 40 mg de asciminib dos veces al día. Ver sección 4.4.

Eficacia clínica y seguridad

LMC-FC Ph+

La eficacia y la seguridad clínica de asciminib en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia positivo en fase crónica (LMC-FC Ph+) con fracaso al tratamiento o intolerancia a dos o más inhibidores de la tirosina cinasa se evaluaron en el ASCEMBL, un estudio fase III multicéntrico, aleatorizado, controlado y abierto. Se definió como resistencia al último tratamiento inhibidor tirosina cinasa (ITC) como cualquiera de estos casos: fracaso en lograr una respuesta hematológica o citogenética a los 3 meses; BCR::ABL1 (en la escala internacional, EI) > 10 % a 6 meses o después; >65 % metafases Ph+ a los 6 meses o >35% a los 12 meses o después; pérdida de respuesta hematológica completa (RHC), respuesta citogenética parcial (RCP), respuesta citogenética completa (RCC) o respuesta molecular mayor (RMM) en cualquier momento; nuevas mutaciones BCR::ABL1 que potencialmente podrían provocar resistencia al medicamento o evolución clonal en metafases Ph+ en cualquier momento. La intolerancia al último ITC se definió como la toxicidad no hematológica que no responde al manejo óptimo, o como toxicidad hematológica recurrente después de la reducción de la dosis a la dosis más baja recomendada.

En este estudio, un total de 233 pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1, estratificados al inicio del estudio de acuerdo con el estado de respuesta citogenética mayor (RCM) para recibir 40 mg de asciminib dos veces al día (N = 157) o 500 mg de bosutinib una vez al día (N = 76). No se incluyeron en ASCEMBL los pacientes con mutaciones conocidas T315I y/o V299L en cualquier momento antes de la entrada en el estudio. Los pacientes continuaron el tratamiento hasta que se produjo una toxicidad inaceptable o el fracaso del tratamiento.

El 51,5 % de los pacientes con LMC-FC Ph+ fueron mujeres y el 48,5 % varones, con una mediana de edad de 52 años (rango: 19 a 83 años). De los 233 pacientes, el 18,9% tenían 65 años o más, mientras que el 2,6 % tenían 75 años o más. Los pacientes eran de raza caucásica (74,7 %), asiática (14,2 %) y negra (4,3 %). De los 233 pacientes, el 80,7 % y 18 % tenían un estado 0 o 1 según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG, en sus siglas en inglés), respectivamente. Los pacientes que recibieron con anterioridad 2, 3, 4, 5 o más líneas de ITC fueron 48,1 %, 31,3 %, 14,6 % y 6 %, respectivamente.

La mediana de duración del tratamiento aleatorizado fue 156 semanas (rango: 0,1 a 256,3 semanas) en el caso de los pacientes que recibieron asciminib y de 30,5 semanas (rango: 1 a 239,3 semanas) en el caso de los pacientes que recibieron bosutinib.

Resultados

El objetivo primario del estudio fue la tasa de RMM a las 24 semanas y el objetivo secundario clave, RMM en la semana 96. Se definió RMM como la relación BCR::ABL1 en la EI ≤ 0,1%. Otros objetivos secundarios fueron la tasa de RCC a las 24 y 96 semanas, definida como sin metafases Ph+ en médula ósea, con un mínimo de 20 metafases examinadas.

Los principales resultados de eficacia del estudio ASCEMBL se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3 Resultados de eficacia en pacientes tratados previamente con dos o más inhibidores de tirosina cinasa (ASCEMBL)

	Asciminib 40 mg Dos veces al día	**Bosutinib 500 mg Una vez al día**	**Diferencia (IC del 95 %)[1]**	**Valor-p**
Tasas de RMM, % (IC del 95 %) a 24 semanas	**N = 157** 25,48 (18,87, 33,04)	**N = 76** 13,16 (6,49, 22,87)	12,24 (2,19, 22,30)	0,029[2]
Tasas de RMM, % (IC del 95 %) a 96 semanas	37,58 (29,99, 45,65)	15,79 (8,43, 25,96)	21,74 (10,53, 32,95)	0,001[2]
Tasa de RCC, % (IC del 95 %) a 24 semanas	**N = 103[3]** 40,78 (31,20, 50,90)	**N = 62[3]** 24,19 (14,22, 36,74)	17,30 (3,62, 30,99)	No probado formalmente
Tasa de RCC, % (IC del 95 %) a 96 semanas	39,81 (30,29, 49,92)	16,13 (8,02, 27,67)	23,87 (10,3, 37,43)	No probado formalmente

[1] Sobre el ajuste para el estado de respuesta citogenética principal de referencia
[2] Prueba de dos colas Cochran Mantel Haenszel estratificada al inicio por estado de respuesta citogenética mayor
[3] Análisis de RCC de pacientes que no fueron RCC al inicio

Los objetivos primarios y secundarios clave fueron los únicos cuya significación estadística se probó formalmente de acuerdo con el protocolo.

En el ASCEMBL, el 12,7 % de los pacientes tratados con asciminib y el 13,2 % de los pacientes que recibieron bosutinib presentaban al inicio una o más mutaciones en BCR::ABL1. A las 24 semanas se observó una tasa de RMM del 35,3 % y 24,8 % de los pacientes que recibieron asciminib con o sin mutación de BCR::ABL1 al inicio, respectivamente. A las 24 semanas se observó una tasa RMM del 25 % y 11,1 % de los pacientes que recibieron bosutinib con o sin mutaciones al inicio, respectivamente. La tasa de RMM a las 24 semanas en pacientes en los que el tratamiento aleatorizado con asciminib representó la tercera, cuarta, quinta o más líneas de tratamiento de ITC fue del 29,3 %, 25 %, y 16,1 % y con bosutinib, el 20 %, 13,8 %, y 0 %, respectivamente.

La proporción estimada por Kaplan Meier de pacientes que recibieron asciminib y mantuvieron la RMM durante al menos 120 semanas fue del 97 % (IC del 95 %: 88,6, 99,2).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Scemblix en uno o más grupos de la población pediátrica en LMC (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Asciminib se absorbe de forma rápida, con una mediana de niveles plasmáticos máximos ($T_{máx}$) alcanzados a las 2 a 3 horas desde la administración oral, independientemente de la dosis. La media geométrica (geoCV%) de $C_{máx}$ y AUC en estado estacionario es de 793 ng/ml (49 %) y de 5 262 ng*h/ml (48 %), respectivamente, tras la administración de 40 mg de asciminib dos veces al día. Los modelos PBPK predicen que la absorción de asciminib es aproximadamente 100%, mientras que la biodisponibilidad es del 73 % aproximadamente.

La biodisponibilidad de asciminib puede verse reducida por la administración concomitante de medicamentos que contienen hidroxipropil-β-ciclodextrina como excipiente. La administración concomitante de dosis múltiples de un itraconazol en solución oral que contenía en total 8 g de hidroxipropil-β-ciclodextrina con 40 mg de asciminib disminuyó la AUC_{inf} de asciminib un 40,2 % en sujetos sanos.

Efecto de los alimentos
El consumo de alimentos disminuye la biodisponibilidad de asciminib, las comidas con alto contenido graso tienen mayor impacto en la farmacocinética de asciminib que la comida pobre en contenido graso. La AUC de asciminib disminuyó un 62,3 % con comida con alto contenido graso y un 30 % con comida de bajo contenido graso en comparación cuando se estaba en ayuno (ver sección 4.2).

Distribución

Según los análisis de población farmacocinéticos, el volumen de distribución aparente de asciminib en estado estacionario es de 111 litros. Según los datos *in vitro*, asciminib se distribuye principalmente en plasma, con una proporción media de sangre a plasma de 0,58, independientemente de la dosis. Asciminib se une a proteínas plasmáticas humanas en un 97,3 %, independientemente de la dosis.

Biotransformación

Asciminib se metaboliza principalmente por oxidación por medio de CYP3A4 y por glucuronidación por medio de UGT2B7 y UGT2B17. Asciminib es el principal componente circulante en plasma (92,7 % de la dosis administrada).

Eliminación

Asciminib se elimina principalmente por heces, y en menor medida, por vía renal. El 80 % y el 11 % de la dosis de asciminib se detecta en heces y en orina de sujetos sanos, respectivamente, tras la administración oral de una única dosis de 80 mg de asciminib marcado con C^{14}. La eliminación de asciminib inalterado por heces representa el 56,7% de la dosis administrada.

Asciminib se elimina por secreción biliar a través de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP).

El aclaramiento total oral (CL/F) de asciminib es de 6,31 l/horas tras una dosis de 40 mg dos veces al día, según la población farmacocinética analizada. La vida media de eliminación de asciminib está entre 7 y 15 horas con 40 mg dos veces al día.

Linealidad/no-linealidad

Asciminib muestra un ligero aumento de la dosis sobre el aumento proporcional en la exposición en estado estacionario (AUC y $C_{máx}$) en el rango de dosis de 10 a 200 mg administrados una o dos veces al día.

La media geométrica de la proporción acumulada es aproximadamente 2 veces. Las condiciones para alcanzar el estado estacionario son 3 días con dosis de 40 mg dos veces al día.

Evaluación *in vitro* de las posibles interacciones con medicamentos

Asciminib se metaboliza por varias vías, incluyendo las enzimas CYP3A4, UGT2B7 y UGT2B17, y por medio del transportador BCRP, secretado por la bilis. Los medicamentos que inhiben o inducen las vías CYP3A4, UGT y/o BCRP pueden alterar la exposición de asciminib.

Enzimas CYP450 y UGT
In vitro, asciminib inhibe de forma reversible CYP3A4/5, CYP2C9 y UGT1A1 en concentraciones plasmáticas alcanzadas con una dosis diaria de 40 mg dos veces al día. Asciminib puede aumentar la exposición de medicamentos que son sustratos de CYP3A4/5 y CYP2C9 (ver sección 4.5)

Transportadores
Asciminib es sustrato de BCRP y P-gp.

Asciminib inhibe BCRP, P-gp y OATP1B con valores Ki de 24, 22 y 2 micromolar, respectivamente. Según los modelos PBPK, asciminib podría aumentar la exposición de medicamentos que son sustratos de estos transportadores.

Poblaciones especiales

Género, raza y peso corporal
La exposición sistémica de asciminib no se ve afectada ni por el género, raza o peso corporal de forma clínicamente relevante.

Insuficiencia renal
Se ha realizado un estudio específico de insuficiencia renal que incluyó a 6 sujetos con una función renal normal (tasa de filtración glomerular absoluta [TFGa] ≥ 90 ml/min) y a 8 sujetos con insuficiencia renal grave que no requerían diálisis (TFG 15 a < 30 ml/min). El AUC_{inf} y C_{max} de asciminib aumentaron un 56 % y un 8 %, respectivamente, en los sujetos con insuficiencia renal grave en comparación con los sujetos con función renal normal, tras la administración oral de una dosis única de 40 mg de asciminib (ver sección 4.2). Los modelos farmacocinéticos poblacionales indican un aumento en la mediana del estado estacionario $AUC_{0\text{-}24h}$ de asciminib en un 11,5 % en los sujetos con insuficiencia renal leve o moderada, en comparación con los sujetos con una función renal normal.

Insuficiencia hepática
Se realizó un estudio específico de insuficiencia hepática que incluyó a 8 sujetos con función hepática normal, insuficiencia hepática leve (puntuación Child Pugh A 5-6), insuficiencia hepática moderada (puntuación Child Pugh B 7-9) o insuficiencia hepática grave (puntuación Child Pugh C 10-15). El AUC_{inf} de asciminib aumentó en un 22 %, 3 % y 66 % en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos con una función hepática normal, tras la administración oral de una dosis única de 40 mg de asciminib (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Farmacología de seguridad

Se observaron efectos cardiovasculares moderados (aumento de la frecuencia cardíaca, disminución de la presión sistólica, disminución de la presión arterial media y disminución de la presión del pulso arterial) en perros en los estudios *in vivo* de seguridad cardiaca, posiblemente con exposiciones AUC 12 veces más altas que las alcanzadas por los pacientes con la dosis recomendada de 40 mg dos veces al día.

Toxicidad a dosis repetidas

Se produjeron efectos sobre el páncreas (aumento de la amilasa y la lipasa séricas, lesiones de las células acinares) en perros con exposiciones AUC inferiores a las alcanzadas en pacientes con la dosis recomendada de 40 mg dos veces al día. Se observó una tendencia hacia la recuperación.

Se observaron elevaciones en las enzimas hepáticas y/o la bilirrubina en ratas, perros y monos. Se observaron cambios histopatológicos hepáticos (hipertrofia de hepatocitos centrolobulillares, hiperplasia leve de conductos biliares, aumento de necrosis de hepatocitos individuales e hipertrofia hepatocelular difusa) en ratas y monos. Estos cambios ocurrieron con exposiciones de AUC equivalentes (en ratas) u 8 a 18 veces más altas (en perros y monos, respectivamente) que las obtenidas en pacientes con la dosis recomendada de 40 mg dos veces al día. Estos cambios fueron totalmente reversibles.

Los efectos sobre el sistema hematopoyético (reducción en la masa de los glóbulos rojos, aumento del pigmento esplénico o de la médula ósea y aumento de los reticulocitos) fueron consistentes con una anemia hemolítica extravascular, leve y regenerativa en todas las especies. Estos cambios ocurrieron con exposiciones AUC equivalentes (en ratas) o 12 a 14 veces más altas (en perros y monos, respectivamente) que las obtenidas en pacientes con la dosis recomendada de 40 mg dos veces al día. Estos cambios fueron totalmente reversibles.

La hipertrofia/hiperplasia mínima de la mucosa (aumento del espesor de la mucosa con elongación frecuente de las vellosidades) estuvo presente en el duodeno de las ratas con exposiciones de AUC 30 veces mayores que las obtenidas en pacientes con la dosis recomendada de 40 mg dos veces al día. Este cambio fue totalmente reversible.

Se produjo una hipertrofia mínima o leve de la glándula suprarrenal y una disminución de la vacuolación de leve a moderada en la zona fasciculada con exposiciones de AUC equivalentes (en monos) o 19 veces mayores (en ratas) que las obtenidas en pacientes con la dosis recomendada de 40 mg dos veces al. Estos cambios fueron totalmente reversibles.

Carcinogenicidad y mutagenicidad

Asciminib no tuvo potencial mutagénico, clastogénico o aneugénico ni *in vitro* ni *in vivo*.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas, se observaron cambios proliferativos no cancerígenos a dosis iguales o superiores a 30 mg/kg/día en las hembras, que consistían en una hiperplasia ovárica de células de Sertoli. A la dosis más alta de 66 mg/kg/día, se observaron tumores benignos de células de Sertoli en los ovarios de las ratas hembra. El área bajo de la curva con 66 mg/kg/día de asciminib en ratas hembra fue 8 veces mayor a la alcanzada en pacientes con dosis de 40 mg dos veces al día.

Actualmente se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Toxicidad reproductiva

Los estudios de reproducción animal en ratas y conejas preñadas demostraron que la administración oral de asciminib durante la organogénesis indujo embriotoxicidad, fetotoxicidad y teratogenicidad.

En estudios de desarrollo embriofetal, se observó un ligero aumento de malformaciones fetales (anasarca y malformaciones cardíacas) y un aumento de variantes viscerales y esqueléticas en ratas. En conejos se observó una mayor incidencia de resorciones, indicativo de mortalidad embriofetal, y una baja incidencia de malformaciones cardíacas, indicativo de teratogenicidad. En ratas, sin efectos adversos observados (NOAEL, en sus siglas en inglés) en el feto de 25 mg/kg/día, las exposiciones del AUC fueron equivalentes a las obtenidas en pacientes con la dosis recomendada de 40 mg dos veces al día. En conejos, con un NOAEL fetal de 15 mg/kg/día, las exposiciones del AUC fueron equivalentes a las obtenidas en pacientes con la dosis recomendada de 40 mg dos veces al día.

En el estudio de fertilidad en ratas, asciminib no afectó la función reproductiva de ratas macho ni hembra. Se observó un ligero efecto sobre la motilidad del esperma masculino y el recuento de espermatozoides con dosis de 200 mg/kg/día, posiblemente debido a exposiciones AUC 19 veces superiores a las obtenidas en pacientes con la dosis recomendada de 40 mg dos veces al día.

No se ha realizado un estudio de desarrollo de toxicidad prenatal ni posnatal.

Fototoxicidad

En ratones, asciminib mostró efectos fototóxicos dependientes de la dosis a partir de 200 mg/kg/día. Con un NOAEL de 60 mg/kg/día, la exposición en función de la $C_{máx}$ plasmática fue 15 veces mayor que la exposición en pacientes con la dosis recomendada de 40 mg dos veces al día.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Scemblix 20 mg y 40 mg comprimidos recubiertos

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina (E460i)
Hidroxipropilcelulosa (E463)
Croscarmelosa sódica (E468)
Alcohol polivinílico (E1203)
Dióxido de titanio (E171)
Estearato magnésico
Talco (E553b)
Dióxido de sílice coloidal
Lecitina (E322)
Goma xantana (E415)
Óxido de hierro rojo (E172)

Scemblix 20 mg comprimidos recubiertos con película

Óxido de hierro amarillo (E172)

Scemblix 40 mg comprimidos recubiertos con película

Óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Scemblix se presenta en blísteres de PCTFE/PVC/Alu que contienen 10 comprimidos recubiertos con película.

Se encuentra disponible en los siguientes formatos:
Envases que contienen 20 o 60 comprimidos recubiertos con película.

Scemblix 40 mg comprimidos recubiertos con película también se encuentra disponible en formato multienvase conteniendo 180 (3 envases de 60) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1670/001-005

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

25/agosto/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Scemblix 20 mg comprimidos recubiertos con película
asciminib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene hidrocloruro de asciminib, equivalente a 20 mg de asciminib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

20 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1670/001	20 comprimidos recubiertos con película de 20 mg
EU/1/22/1670/002	60 comprimidos recubiertos con película de 20 mg

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

Scemblix 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Scemblix 20 mg comprimidos
asciminib

2. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL EMBALAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Scemblix 40 mg comprimidos recubiertos con película
asciminib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene hidrocloruro de asciminib, equivalente a 40 mg de asciminib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

20 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1670/003	20 comprimidos recubiertos con película de 40 mg
EU/1/22/1670/004	60 comprimidos recubiertos con película de 40 mg

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

Scemblix 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL ENVASE MÚLTIPLE (INCLUYENDO EL BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Scemblix 40 mg comprimidos recubiertos con película
asciminib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene hidrocloruro de asciminib, equivalente a 40 mg de asciminib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

Envase múltiple: 180 (3 x 60) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1670/005 180 (3 x 60) comprimidos recubiertos con película de 40 mg

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

Scemblix 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Scemblix 40 mg comprimidos recubiertos con película
asciminib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene hidrocloruro de asciminib, equivalente a 40 mg de asciminib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

60 comprimidos recubiertos con película
Componente de un envase múltiple. No se vende de forma separada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1670/005 180 (3 x 60) comprimidos recubiertos con película de 40 mg

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

Scemblix 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Scemblix 40 mg comprimidos
asciminib

2. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Scemblix 20 mg comprimidos recubiertos con película
Scemblix 40 mg comprimidos recubiertos con película
asciminib

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Scemblix y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Scemblix
3. Cómo tomar Scemblix
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Scemblix
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Scemblix y para qué se utiliza

Qué es Scemblix
Scemblix contiene el principio activo asciminib, que pertenece al grupo de los medicamentos llamados inhibidores de la proteína cinasa.

Para qué se utiliza Scemblix
Scemblix es un medicamento para el cáncer, que se utiliza para el tratamiento en adultos de un tipo de cáncer de la sangre (leucemia) llamada leucemia mieloide crónica en fase crónica con cromosoma Filadelfia positivo (LMC-FC Ph+). Se da a los pacientes que ya han sido tratados con dos o más medicamentos para este tipo de leucemia llamados inhibidores de la tirosina cinasa.

Cómo funciona Scemblix
Con la LMC Ph+ el cuerpo produce muchos glóbulos blancos anómalos. Scemblix bloquea la acción de una proteína (BCR::ABL1) que producen estos glóbulos blancos anómalos, parando así su división y crecimiento descontrolado.

Si tiene cualquier pregunta sobre cómo funciona este medicamento o por qué se lo han recetado, pregunte a su médico o farmacéutico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Scemblix

No tome Scemblix
- si es alérgico a asciminib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Scemblix si algo de lo que se indica a continuación fuera su caso:
- si tiene o ha tenido alguna vez dolor en la boca del estómago que se puede deber a problemas con su páncreas (páncreas inflamado, pancreatitis).
- si ha tenido alguna vez o pudiera tener hepatitis B. Esto se debe a que Scemblix podría reactivar la hepatitis B. Antes de empezar con el tratamiento, su médico tiene que comprobar si tiene signos de infección.

Informe a su médico o farmacéutico si durante el tratamiento con Scemblix:
- experimenta debilidad, sangrado o hematomas espontáneos e infecciones frecuentes con signos como fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras bucales. Estos pueden ser signos de disminución de la actividad de la médula ósea, lo que resulta en una mielosupresión (una reducción del número de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas).
- los análisis de sangre muestran que tiene niveles elevados de las enzimas llamadas lipasa y amilasa (signos de daño en el páncreas, también conocido como toxicidad pancreática).
- tiene un trastorno cardíaco o un trastorno del ritmo cardíaco, como un latido irregular o una actividad eléctrica anormal del corazón llamada prolongación del intervalo QT que se ve en el electrocardiograma (ECG).
- los análisis de sangre muestran que tiene un nivel bajo de potasio o de magnesio (hipopotasemia o hipomagnesemia).
- está siendo tratado con medicamentos que pueden tener un efecto no deseado sobre la función del corazón (*torsades de pointes*) (ver “Otros medicamentos y Scemblix”).
- experimenta dolor de cabeza, mareos, dolor en el pecho o dificultad para respirar (posibles signos de presión arterial alta, también conocida como hipertensión).

Seguimiento durante su tratamiento con Scemblix
Su médico revisará su estado de forma regular para comprobar que el tratamiento está teniendo el efecto deseado. Se le realizarán pruebas periódicas durante el tratamiento, incluidos análisis de sangre. Estas pruebas controlan:
- la cantidad de células en la sangre (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas).
- los niveles de enzimas pancreáticas (amilasa y lipasa).
- los niveles de electrolitos (potasio, magnesio).
- su frecuencia cardíaca y su presión arterial.

Niños y adolescentes
No dé este medicamento a niños ni a adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Scemblix
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. En particular, informe a su médico o farmacéutico si está utilizando:

- medicamentos que normalmente se utilizan para el tratamiento de las convulsiones (ataques), como carbamazepina, fenobarbital o fenitoína
- medicamentos para el dolor y/o sedantes que se utilizan antes o después de procedimientos médicos o quirúrgicos, como alfentanilo o fentanilo
- medicamentos utililizados para el tratamiento de las migrañas o demencia, tales como la dihidroergotamina o ergotamina
- medicamentos que pueden tener un efecto no deseado en la actividad eléctrica del corazón (*torsades de pointes*), tales como bepridil, cloroquina, claritromicina, halofantrina, haloperidol, metadona, moxifloxacina o pimozida
- medicamentos utilizados para reducir la capacidad de coagulación de la sangre, como la warfarina o dabigatrán
- medicamentos utilizados para tratar la inflamación grave del intestino o para la inflamación de las articulaciones dolorosas o reumáticas graves, como la sulfasalazina o colchicina
- medicamentos utilizados para tratar el cáncer, la inflamación grave de las articulaciones reumáticas o la psoriasis, como el metotrexato
- medicamentos utilizados para reducir los niveles de colesterol en sangre, como pravastatina, atorvastatina, pitavastatina, rosuvastatina y sinvastatina
- medicamentos utilizados para tratar la presión sanguínea alta y otras enfermedades del corazón, tales como digoxina
- Hierba de San Juan (también conocida como *Hypericum perforatum*), una planta medicinal que se utiliza para la depresión

Si ya está tomando Scemblix debe informar a su médico de cualquier nuevo medicamento que le receten.

Si no estuviera seguro de si su medicamento fuera alguno de los medicamento que se han mencionado antes, pregunte a su médico o farmacéutico.

Scemblix con alimentos y bebidas
No tome este medicamento con alimentos. Debe tomarlo al menos 2 horas después y 1 hora antes de cualquier alimento. Para más información, “Cuándo tomar Scemblix” en la sección 3.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Embarazo
Scemblix puede ser malo para su bebé. Si es una mujer en edad de poder quedarse embarazada, su médico le explicará los posibles riesgos de tomarlo durante el embarazo y lactancia.

Si es una mujer que puede quedarse embarazada, su médico podría hacerle una prueba de embarazo si fuera necesario antes de iniciar el tratamiento con Scemblix.

Si se quedara embarazada, o cree que pudiera estarlo, después de iniciar el tratamiento con Scemblix, informe a su médico de inmediato.

Consejos de anticonceptivos para mujeres
Si es una mujer que se puede quedar embarazada, ha de utilizar un método anticonceptivo eficaz para evitar quedarse embarazada durante el tratamiento con Scemblix y al menos 3 días después de dejar de tomarlo. Pregunte a su médico sobre los métodos anticonceptivos más efectivos.

Lactancia
No se sabe si Scemblix pasa a la leche materna. Por tanto debe interrumpir la lactancia mientras esté tomándolo y al menos 3 días después de dejar de tomarlo.

Conducción y uso de máquinas
La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Si después de tomar este medicamento experimentara efectos adversos (como mareos o trastornos visuales) que pudiera afectar a la capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas de forma segura, debe evitar realizar estas actividades hasta que el efecto haya desaparecido.

Scemblix contiene lactosa y sodio
Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar Scemblix

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cuánto Scemblix ha de tomar
Su médico le dirá exactamente cuántos comprimidos debe tomar al día y cómo tomarlos.

La dosis recomendada es 1 comprimido de Scemblix 40 mg dos veces al día. Tome 1 comprimido, y el otro, aproximadamente 12 horas más tarde.

Dependiendo de cómo responda al tratamiento y de los posibles efectos adversos, su médico puede reducirle la dosis o interrumpirle el tratamiento de forma temporal o para siempre.

Cuándo tomar Scemblix
Tome Scemblix:
- al menos 2 horas después de cualquier alimento
- luego espere al menos 1 hora antes de volver a comer

Si toma este medicamento a la misma hora cada día, le ayudará a recordar tomarlo.

Cómo tomar Scemblix
Tráguese los comprimidos enteros con un vaso de agua. No rompa los comprimidos, ni los machaque o mastique para asegurar la dosificación correcta.

Cuánto tiempo ha de tomar Scemblix
Continúe tomando este medicamento durante el tiempo que le indique su médico. Este es un tratamiento a largo plazo, posiblemente para varios meses o años. Su médico revisará su estado de forma regular para comprobar que el tratamiento está teniendo el efecto deseado.
Si tiene preguntas sobre cuánto tiempo debe tomar este medicamento, hable con su médico o farmacéutico.

Si toma más Scemblix del que debe
Si hubiera tomado más comprimidos del que debe, o en el caso de que alguien lo hubiera tomado accidentalmente, informe a su médico, o vaya inmediatamente al médico. Muéstrele el envase. Podría necesitar atención médica.

Si olvidó tomar Scemblix
Si queda menos de 6 horas hasta su siguiente dosis, sáltese la dosis olvidada y tómase la siguiente dosis, a la hora habitual.

Si queda más de 6 horas hasta su siguiente dosis, tómase la dosis olvidada y luego tómese la siguiente dosis a la hora habitual.

Si interrumpe el tratamiento con Scemblix
No deje de tomar este medicamento a menos que así se lo haya indicado su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos pueden ser graves
Si sufre algún efecto adverso grave, deje de tomar el medicamento e informe a su médico inmediatamente.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)
- sangrado espontáneo o hematomas (signos de niveles bajos de plaquetas, trombocitopenia)
- fiebre, dolor de garganta, infecciones frecuentes (signos de niveles bajos de glóbulos blancos, neutropenia)

Frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 10 pacientes)
- latido irregular del corazón, cambio en la actividad eléctrica del corazón (prolongación del intervalo QT)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)
- fiebre superior a 38 °C asociada con niveles bajos de glóbulos blancos (neutropenia febril)
- niveles bajos de todos los tipos de células sanguíneas (pancitopenia)

Otros efectos adversos
Otros efectos adversos son los que se mencionan a continuación. Si estos efectos adversos se agravasen, entonces informe a su médico o farmacéutico.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)
- infecciones de garganta y nariz (infección respiratoria de las vías altas)
- cansancio, fatiga, palidez (signos de niveles bajos de glóbulos rojos, anemia)
- dolor de cabeza, mareos, dolor de pecho, dificultad al respirar (signos de presión arterial alta, hipertensión)
- dolor de cabeza
- mareos
- respiración entrecortada, dificultad para respirar (signos de disnea)
- tos
- vómitos
- diarrea
- náuseas
- dolor abdominal (tripa)
- erupción
- picor (prurito)
- dolor muscular, dolor de huesos y dolor en las articuaciones (dolor musculoesquelético)
- dolor en las articulaciones (artralgia)
- cansancio (fatiga)
- hinchazón generalizado (edema)
- fiebre (pirexia)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)
- fiebre, tos, dificultad para respirar, sibilancias (signos de infección respiratoria de las vías bajas)
- gripe
- pérdida de apetito
- visión borrosa
- sequedad de ojos
- palpitaciones
- dolor en el pecho, tos, hipo, respiración acelerada, acumulación de líquido entre los pulmones y la cavidad torácica que, si es grave, podría dejarle sin aliento (derrame pleural)
- dolor en el pecho (dolor torácico no cardíaco)
- dolor intenso en la boca del estómago (signo de páncreas inflamado, pancreatitis)
- erupción con picor (urticaria)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)
- reacciones alérgicas que pueden incluir erupción cutanea, ronchas, dificultad al respirar, o presión arterial baja (hipersensibilidad)

Anomalías en los análisis de sangre
Durante el tratamiento, pueden verse alterados los resultados de los análisis de sangre, que dan información a su médico sobre el funcionamiento de sus órganos. Por ejemplo:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)
- niveles elevados de las enzimas lipasa y amilasa (función del páncreas)
- niveles elevados de las enzimas transaminasas, que incluye la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y gamma-glutamiltransferasa (GGT) (función del hígado)
- niveles elevados de grasas/lípidos

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)
- niveles elevados de la sustancia bilirrubina (función del hígado)
- niveles elevados de la enzima creatina fosfocinasa (función muscular)
- niveles elvados de azúcar

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Scemblix

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

No utilice este medicamento si observa que el envase estuviera dañado o tiene signos de haber sido manipulado.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Scemblix

- El principio activo es asciminib.
  Cada comprimido recubierto con película de 20 mg contiene hidrocloruro de asciminib, equivalente a 20 mg de asciminib.
  Cada comprimido recubierto con película de 40 mg contiene hidrocloruro de asciminib, equivalente a 40 mg de asciminib.
- Los demás componentes son:
  Comprimidos recubiertos con película de 20 mg y 40 mg: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina E460i), hidroxipropilcelulosa (E463), croscarmelosa sódica (E468), alcohol polivinílico (E1203), dióxido de titanio (E171), estearato magnésico, talco (E553b), dióxido de sílice coloidal, lecitina (E322), goma xantana (E415), óxido de hierro rojo (E172).
  Solo los comprimidos recubiertos con película de 20 mg: óxido de hierro amarillo (E172).
  Solo los comprimidos recubiertos con película de 40 mg: óxido de hierro negro (E172).
  Ver “Scemblix contiene lactosa y sodio” en sección 2.

Aspecto del producto y contenido del envase
Scemblix 20 mg comprimidos recubiertos con película (comprimidos): comprimidos biconvexos, redondos de color amarillo pálido con bordes biselados de aproximadamente 6 mm de diámetro, grabado con el logotipo de la empresa en un lado y con “20” por el otro.

Scemblix 40 mg comprimidos recubiertos con película (comprimidos): comprimidos biconvexos, redondos de color blanco morado con bordes biselados de aproximadamente 8 mm de diámetro, grabado con el logotipo de la empresa en un lado y con “40” por el otro

Scemblix se presenta en blíster que contienen 10 comprimidos recubiertos con película.

Se encuentra disponible en los siguientes formatos:
Envases que contienen 20 o 60 comprimidos recubiertos con película.

Scemblix 40 mg comprimidos recubiertos con película también se encuentra disponible en formato multienvase conteniendo 180 (3 envases de 60) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Responsable de la fabricación
Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
España

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para asciminib, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre pancitopenia procedentes de los ensayos clínicos y de las notificaciones espontáneas que incluyen, en algunos casos, una estrecha relación temporal, una retirada y nueva exposición positiva y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que una relación causal entre asciminib y pancitopenia es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen asciminib debería modificarse en consecuencia.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para asciminib, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) asciminib no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.