

Departamento de Registro Farmacéutico

SCEMBLIX®
(20 y 40 mg tabletas recubiertas)

Inserto

Fecha de entrada en vigor: 31 de octubre de 2024

N.º de referencia (SLC): Versión correspondiente a: 2024-PSB/GLC-1411-s-Amendment v2.1 - Line extension 1L-Ph+ CML CP and ADR 'hypothyroidism' Aprobado por FDA el 31-Oct-2024

Versión del documento: Última

1 INDICACIONES Y USO

SCEMBLIX está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- Leucemia mieloide crónica asociada al cromosoma Filadelfia (LMC Ph+) en fase crónica (FC) recién diagnosticada.
- LMC Ph+ en FC previamente tratada.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Posología recomendada en pacientes con LMC Ph+ FC recién diagnosticada o tratada previamente

La dosis recomendada de SCEMBLIX es de 80 mg por vía oral una vez al día, aproximadamente a la misma hora del día, o 40 mg por vía oral dos veces al día en intervalos de alrededor de 12 horas. La dosis recomendada de SCEMBLIX debe tomarse por vía oral sin alimentos. Evitar el consumo de alimentos durante al menos 2 horas antes y 1 hora después de tomar SCEMBLIX [ver Farmacología clínica (12.2)].

Continuar el tratamiento con SCEMBLIX mientras se observe un beneficio clínico o hasta que se presenten signos de toxicidad inaceptable.

2.2 Omisión de una dosis

Esquema posológico una vez al día: si han pasado más de 12 horas aproximadamente desde la hora a la que debió tomar SCEMBLIX, sátese esa dosis y tome la siguiente dosis a la hora prevista.

Esquema posológico dos veces al día: si han pasado más de 6 horas aproximadamente desde la hora a la que debió tomar SCEMBLIX, sátese esa dosis y tome la siguiente dosis a la hora prevista.

2.3 Modificaciones de la dosis

Modificaciones de la dosis en pacientes con LMC Ph+ FC recién diagnosticada o tratada previamente

Para controlar las reacciones adversas, reducir la dosis de SCEMBLIX según se describe en la Tabla 1.

Tabla 1. Reducciones recomendadas de la dosis de SCEMBLIX en caso de reacciones adversas

Reducción de la dosis	Posología en pacientes con LMC Ph+ FC recién diagnosticada o tratada previamente
Primera	• 40 mg una vez al día O • 20 mg dos veces al día
Reducción posterior	Suspender definitivamente el tratamiento con SCEMBLIX en pacientes que no toleren 40 mg una vez al día O 20 mg dos veces al día.

Las modificaciones recomendadas de la dosis para el control de las reacciones adversas de interés se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Modificación de la dosis de SCEMBLIX para el control de las reacciones adversas

Reacción adversa	Modificación de la dosis
Trombocitopenia o neutropenia [ver Advertencias y precauciones (5.1)]	
CAN $<1 \times 10^9/l$ y/o PLQ $<50 \times 10^9/l$	Suspender la administración de SCEMBLIX hasta la resolución con una CAN $\geq 1 \times 10^9/l$ y/o PLQ $\geq 50 \times 10^9/l$. Si se resuelve: - En un plazo de 2 semanas: reanudar SCEMBLIX a la dosis inicial. - Después de más de 2 semanas: reanudar SCEMBLIX a una dosis reducida. En caso de trombocitopenia y/o neutropenia severas, suspender la administración de SCEMBLIX hasta la resolución con una CAN $\geq 1 \times 10^9/l$ y PLQ $\geq 50 \times 10^9/l$, y después reanudar a una dosis reducida.
Elevación asintomática de la amilasa y/o la lipasa [ver Advertencias y precauciones (5.2)]	
Elevación $>2 \times \text{LSN}$	Suspender la administración de SCEMBLIX hasta la resolución con un valor $<1,5 \times \text{LSN}$. Si se resuelve: - Reanudar SCEMBLIX a una dosis reducida. Si los eventos reaparecen con la dosis reducida, suspender definitivamente la administración de SCEMBLIX. Si no se resuelve: - Suspender definitivamente el tratamiento con SCEMBLIX. Realizar pruebas diagnósticas para descartar pancreatitis.
Reacciones adversas no hematológicas [ver Advertencias y precauciones (5.3, 5.4, 5.5)]	
De grado 3 ^a o superior	Suspender la administración de SCEMBLIX hasta la recuperación a grado 1 o inferior. Si se resuelve: - Reanudar SCEMBLIX a una dosis reducida. Si no se resuelve: - Suspender definitivamente el tratamiento con SCEMBLIX.
Abreviaciones: CAN: cifra absoluta de neutrófilos; PLQ: plaquetas; LSN: límite superior de la normalidad. ^aBasado en la versión 4.03 de los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE).	

2.4 Administración

Advertir a los pacientes que deben tragar los comprimidos de SCEMBLIX enteros. Los comprimidos no deben romperse, triturarse ni masticarse.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Comprimidos recubiertos de 20 mg de asciminib: de color amarillo claro, sin ranura, redondos, biconvexos, con bordes biselados, con el número «20» impreso en relieve hundido en una cara y el logotipo de Novartis en la otra.

- Comprimidos recubiertos de 40 mg de asciminib: de color blanco violáceo, sin ranura, redondos, biconvexos, con bordes biselados, con el número «40» impreso en relieve hundido en una cara y el logotipo de Novartis en la otra.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Mielosupresión

Se ha descrito trombocitopenia, neutropenia y anemia en pacientes tratados con SCEMBLIX. Se produjo trombocitopenia en 156 de los 556 (28%) pacientes que recibieron SCEMBLIX; se notificó trombocitopenia de grado 3 o 4 en 39 (7%) y 53 (10%) pacientes, respectivamente. Entre los pacientes con trombocitopenia de grado 3 o 4, la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio del evento fue de 6 semanas (intervalo: de 0,1 a 64 semanas). El tratamiento con SCEMBLIX se suspendió definitivamente en 11 pacientes (2%), mientras que en 70 (13%) pacientes se interrumpió de manera temporal debido a trombocitopenia.

Se produjo neutropenia en 120 (22%) pacientes que recibieron SCEMBLIX; se notificó neutropenia de grado 3 y 4 en 41 (7%) y 35 (6%) pacientes, respectivamente. Entre los pacientes con neutropenia de grado 3 o 4, la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio del evento fue de 7 semanas (intervalo: de 0,1 a 180 semanas). El tratamiento con SCEMBLIX se suspendió definitivamente en 7 pacientes (1,3%), mientras que en 52 (9%) pacientes se interrumpió de manera temporal debido a neutropenia.

Se produjo anemia en 70 (13%) pacientes que recibieron SCEMBLIX, y 22 (4%) de estos pacientes presentaron anemia de grado 3. Entre los pacientes con anemia de grado 3 o 4, la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio del evento fue de 22 semanas (intervalo: de 0,1 a 207 semanas). El tratamiento con SCEMBLIX se interrumpió de manera temporal en 2 (0,4%) pacientes debido a anemia [ver *Reacciones adversas* (6.1)].

Realizar hemogramas completos cada dos semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento y, posteriormente, cada mes o cuando esté clínicamente indicado. Vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de mielosupresión.

En función de la severidad de la trombocitopenia o la neutropenia, reducir la dosis, interrumpir de manera temporal o suspender definitivamente el tratamiento con SCEMBLIX [ver *Posología y administración* (2.4)].

5.2 Toxicidad pancreática

Se produjo pancreatitis en 11 de los 556 (2%) pacientes que recibieron SCEMBLIX, y se notificó pancreatitis de grado 3 en 6 pacientes (1,1%). El tratamiento con SCEMBLIX se suspendió definitivamente en 3 pacientes (0,5%), mientras que en 6 (1,1%) pacientes se interrumpió de manera temporal debido a pancreatitis. Se produjo una elevación de los valores séricos de lipasa y amilasa en 107 de los 556 (19%) pacientes que recibieron SCEMBLIX; se notificaron elevaciones de las enzimas pancreáticas de grado 3 en 41 pacientes (7%) y de grado 4 en 11 (2%). Se suspendió definitivamente el tratamiento con SCEMBLIX en 11 (2%) pacientes debido a la elevación de los valores séricos de lipasa y amilasa [ver *Reacciones adversas* (6.1)].

Evaluar los valores séricos de lipasa y amilasa cada mes durante el tratamiento con SCEMBLIX o cuando esté clínicamente indicado. Vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de toxicidad pancreática. Realizar controles más frecuentes en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Si la elevación de los valores de lipasa y amilasa se acompaña de síntomas abdominales, interrumpir de manera temporal SCEMBLIX y considerar la realización de las pruebas diagnósticas adecuadas para descartar una pancreatitis [ver *Posología y administración* (2.4)].

En función de la severidad de la elevación de los valores de lipasa y amilasa, reducir la dosis, interrumpir de manera temporal o suspender definitivamente el tratamiento con SCEMBLIX [ver *Posología y administración* (2.4)].

5.3 Hipertensión arterial

Se produjo hipertensión arterial en 90 de los 556 (16%) pacientes que recibieron SCEMBLIX; se notificó hipertensión arterial de grado 3 o 4 en 49 (9%) y 1 (0,2%) pacientes, respectivamente. Entre los pacientes con hipertensión arterial de grado 3 o 4, la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio fue de 32 semanas (intervalo: de 0,1 a 365 semanas). El tratamiento con SCEMBLIX se interrumpió de manera temporal en 5 (0,9%) pacientes debido a hipertensión arterial [ver *Reacciones adversas* (6.1)].

Vigilar y controlar la hipertensión arterial con tratamientos antihipertensivos convencionales durante el tratamiento con SCEMBLIX según esté clínicamente indicado; en caso de hipertensión arterial de grado 3 o superior, interrumpir de manera temporal, reducir la dosis o suspender definitivamente el tratamiento con SCEMBLIX, en función de la persistencia de la hipertensión arterial [ver *Posología y administración* (2.4)].

5.4 Hipersensibilidad

Se produjo hipersensibilidad en 168 de los 556 (30%) pacientes que recibieron SCEMBLIX; se notificó hipersensibilidad de grado 3 o 4 en 7 (1,3%) pacientes [ver *Reacciones adversas* (6.1)]. Las reacciones incluyeron exantema, edema y broncoespasmo. Vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipersensibilidad e iniciar el tratamiento adecuado según esté clínicamente indicado; en caso de hipersensibilidad de grado 3 o superior, interrumpir de manera temporal, reducir la dosis o suspender definitivamente el tratamiento con SCEMBLIX, en función de la persistencia de la hipersensibilidad [ver *Posología y administración* (2.4)].

5.5 Toxicidad cardiovascular

Se produjo toxicidad cardiovascular (incluidos trastornos isquémicos cardíacos y del SNC, así como trastornos tromboticos y embólicos arteriales) e insuficiencia cardíaca en 60 (11%) y 13 (2,3%) de los 556 pacientes que recibieron SCEMBLIX, respectivamente [ver *Reacciones adversas* (6.1)]. Se notificó toxicidad cardiovascular de grado 3 en 14 (2,5%) pacientes, y se notificó insuficiencia cardíaca de grado 3 en 5 (0,9%) pacientes. Se produjo toxicidad cardiovascular de grado 4 en 4 (0,7%) pacientes, todos los cuales fallecieron. Se notificó insuficiencia cardíaca de grado 4 en 1 (0,2%) paciente, que también falleció. El tratamiento con SCEMBLIX se suspendió definitivamente en 4 (0,7%) pacientes debido a toxicidad cardiovascular y en 1 (0,2%) paciente debido a insuficiencia cardíaca. En la mayoría de los casos, la toxicidad cardiovascular se observó en pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes, factores de riesgo o exposición previa a varios ITC.

Se produjeron arritmias, incluida la prolongación del intervalo QTc, en 35 de los 556 (6%) pacientes que recibieron SCEMBLIX; se notificó arritmia de grado 3 o 4 en 10 (1,8%) y 2 (0,4%) pacientes, respectivamente. Se produjo prolongación del intervalo QTc en 5 de los 556 (0,9%) pacientes que recibieron SCEMBLIX; se notificó prolongación del intervalo QTc de grado 3 en 2 (0,4%) pacientes [ver *Reacciones adversas* (6.1)].

Vigilar a los pacientes con antecedentes de factores de riesgo cardiovascular para detectar signos y síntomas cardiovasculares. Iniciar el tratamiento adecuado según esté clínicamente indicado; en caso de toxicidad cardiovascular de grado 3 o superior, interrumpir de manera temporal, reducir la dosis o suspender definitivamente el tratamiento con SCEMBLIX, en función de la persistencia de la toxicidad cardiovascular [ver *Posología y administración* (2.4)].

5.6 Toxicidad embriofetal

Los resultados de los estudios con animales y el mecanismo de acción indican que SCEMBLIX puede ser dañino para el feto cuando se administra a una embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de asciminib a ratas y conejas gestantes durante el período de organogénesis causó resultados adversos en el desarrollo, como mortalidad embriofetal y malformaciones, con exposiciones maternas (AUC) equivalentes o inferiores a las alcanzadas en pacientes tratados con las dosis recomendadas. Advertir a las embarazadas y a las mujeres con capacidad de procrear del posible riesgo para el feto en caso de que se utilice SCEMBLIX durante el embarazo o de que la paciente se quede embarazada mientras recibe SCEMBLIX. Hacer una prueba de embarazo a las mujeres con capacidad de procrear antes de empezar el tratamiento con SCEMBLIX. Las mujeres con capacidad de procrear deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con SCEMBLIX y durante 1 semana después de la última dosis [ver *Uso en poblaciones específicas* (8.1, 8.3)].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas pueden ocurrir con SCEMBLIX y se comentan con más detalle en otros apartados del documento de información sobre el producto:

- Mielosupresión [ver *Advertencias y precauciones* (5.1)]
- Toxicidad pancreática [ver *Advertencias y precauciones* (5.2)]
- Hipertensión arterial [ver *Advertencias y precauciones* (5.3)]
- Hipersensibilidad [ver *Advertencias y precauciones* (5.4)]
- Toxicidad cardiovascular [ver *Advertencias y precauciones* (5.5)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las observadas en los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La población de seguridad agrupada descrita en ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES refleja la exposición a SCEMBLIX en dosis de 10 mg a 200 mg por vía oral dos veces al día (entre 0,25 y 5 veces la dosis recomendada diaria de 80 mg y entre 0,05 veces y hasta la dosis recomendada diaria de 200 mg) en 556 pacientes inscritos en uno de los tres ensayos clínicos, que incluyeron pacientes con LMC Ph+ en FC que recibieron SCEMBLIX en monoterapia: estudios CABL001J12301 (ASC4FIRST), CABL001A2301 (ASCEMBL) y CABL001X2101 [ver Estudios clínicos (14)]. Entre los 556 pacientes que recibieron SCEMBLIX, la mediana de duración de la exposición a SCEMBLIX fue de 83 semanas (intervalo: de 0,1 a 439 semanas), con un 79% de los pacientes expuestos durante al menos 48 semanas y un 42% de los pacientes expuestos durante al menos 96 semanas, respectivamente.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) entre los pacientes que recibieron SCEMBLIX fueron dolor osteomuscular, exantema, fatiga, infección respiratoria de vías altas, cefalea, dolor abdominal y diarrea.

Reacciones adversas en pacientes con LMC Ph+ FC recién diagnosticada

En el ensayo clínico ASC4FIRST se aleatorizó a 405 pacientes con LMC Ph+ FC recién diagnosticada para recibir 80 mg de SCEMBLIX una vez al día o inhibidores de tirosina-cinasas (ITC) seleccionados por el investigador. Los ITC seleccionados por el investigador fueron imatinib (400 mg una vez al día), nilotinib (300 mg dos veces al día), dasatinib (100 mg una vez al día) o bosutinib (400 mg una vez al día) [ver Estudios clínicos (14.1)]. La población de seguridad (que recibió al menos 1 dosis de SCEMBLIX) incluyó a 200 pacientes con LMC Ph+ FC recién diagnosticada. Entre los pacientes que recibieron SCEMBLIX, el 90% estuvieron expuestos durante 48 semanas o más [ver Estudios clínicos (14.1)].

Se produjeron reacciones adversas graves en el 11% de los pacientes que recibieron SCEMBLIX. Las reacciones adversas graves que se produjeron en $\geq 1\%$ de los pacientes fueron pancreatitis (1%) y dolor osteomuscular (1%).

El tratamiento se suspendió definitivamente debido a una reacción adversa en el 4,5% de los pacientes que recibieron SCEMBLIX. Las reacciones adversas que motivaron la suspensión definitiva de SCEMBLIX en $\geq 1\%$ de los pacientes incluyeron enzimas pancreáticas elevadas (1,5%) y trombocitopenia (1%).

Se interrumpió la administración de SCEMBLIX debido a una reacción adversa en el 30% de los pacientes. Las reacciones adversas que motivaron la interrupción de la administración en $>5\%$ de los pacientes fueron trombocitopenia (13%) y neutropenia (10%).

Se redujo la dosis de SCEMBLIX debido a una reacción adversa en el 6% de los pacientes. Las reacciones adversas que motivaron reducciones de la dosis en $>1\%$ de los pacientes fueron trombocitopenia (2,5%) y neutropenia (1,5%).

La reacción adversa más frecuente ($\geq 20\%$) entre los pacientes que recibieron SCEMBLIX fue dolor osteomuscular.

Las anomalías de laboratorio seleccionadas más frecuentes que empeoraron con respecto al inicio en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron SCEMBLIX fueron disminución de la cifra de linfocitos, disminución de la cifra de leucocitos, disminución de la cifra de plaquetas, disminución de la cifra de neutrófilos, disminución del calcio corregido, aumento de la lipasa, aumento del colesterol, aumento del ácido úrico, aumento de la alanina-transaminasa (ALT), aumento de la fosfatasa alcalina (FA), disminución de la hemoglobina y aumento de los triglicéridos.

En la Tabla 3 se resumen las reacciones adversas observadas en el estudio ASC4FIRST.

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con LMC Ph+ en FC recién diagnosticada que recibieron SCEMBLIX en el estudio ASC4FIRST

	SCEMBLIX N = 200		ITC-SI N = 201	
Reacción adversa	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor osteomuscular ^a	25	1,5	32	0,5
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Exantema ^b	19	0	25	2
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga ^c	18	1	20	0,5
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea ^d	16	0	26	1
Dolor abdominal ^e	14	0,5	10	0
Infecciones e infestaciones				
Infección respiratoria de vías altas ^f	15	0	15	0,5
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Dislipidemia ^g	14	1	9	0,5
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea ^h	14	0,5	15	0
Abreviaciones: LMC Ph+ en FC, leucemia mieloide crónica con positividad para el cromosoma Filadelfia (LMC Ph+) en fase crónica (FC); ITC-SI, inhibidores de tirosina-cinasas seleccionados por el investigador. ^a«Dolor osteomuscular» incluye: dolor osteomuscular, mialgia, dolor en las extremidades, dolor de espalda, dolor torácico no cardíaco, dolor óseo, dolor de cuello, rigidez osteomuscular, molestias osteomuscular, dolor torácico osteomuscular, artritis y dolor vertebral. ^b«Exantema» incluye: exantema, exantema maculopapular, exantema pustuloso, exantema macular, dermatitis exfoliativa, exantema medicamentoso, dermatitis acneiforme, eccema, exantema pruriginoso y exantema vesicular. ^c«Fatiga» incluye: fatiga y astenia. ^d«Diarrea» incluye: diarrea, colitis y enteritis. ^e«Dolor abdominal» incluye: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, molestias abdominales, dolor en la zona inferior del abdomen y dolor gastrointestinal. ^f«Infección respiratoria de vías altas» incluye: infección respiratoria de vías altas, nasofaringitis, faringitis, rinitis e infección respiratoria. ^g«Dislipidemia» incluye: dislipidemia, hipertrigliceridemia, colesterol en sangre elevado, hipercolesterolemia, hiperlipidemia y triglicéridos en sangre elevados. ^h«Cefalea» incluye: cefalea y migraña.				

Las reacciones adversas de interés clínico notificadas en $< 10\%$ de los pacientes tratados con SCEMBLIX en el estudio ASC4FIRST fueron: artralgia, estreñimiento, náuseas, hipertensión arterial, tos, prurito, ojo seco, fiebre, vómitos, mareo, edema, infección respiratoria de vías bajas, disminución del apetito, hipotiroidismo, urticaria, arritmia, gripe, neuropatía periférica, hemorragia, infección urinaria, neumonía, disnea, pancreatitis, visión borrosa, neutropenia febril y palpitaciones.

En la Tabla 4 se resumen las anomalías de laboratorio notificadas en el estudio ASC4FIRST.

Tabla 4. Determinadas anomalías de laboratorio ($\geq 20\%$) que empeoraron con respecto al inicio en los pacientes con LMC Ph+ en FC recién diagnosticada que recibieron SCEMBLIX en el estudio ASC4FIRST

Anomalía de laboratorio	SCEMBLIX^a		ITC-SI^a	
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %
Parámetros hematológicos				
Cifra de linfocitos disminuida	71	3	82	11
Cifra de leucocitos disminuida	54	5	66	13
Cifra de plaquetas disminuida	48	12	55	11
Cifra de neutrófilos disminuida	46	12	62	20
Hemoglobina disminuida	24	2,5	49	4,5
Parámetros bioquímicos				
Calcio corregido disminuido	42	0,5	71	2
Lipasa elevada	37	10	45	10
Colesterol elevado	34	0	30	0
Ácido úrico elevado ^b	33	-	20	-
Alanina-transaminasa (ALT) elevada	27	1,5	40	6
Fosfatasa alcalina (FA) elevada	25	0,5	36	0
Triglicéridos elevados	20	1	15	1,5
^a El denominador utilizado para calcular la tasa para SCEMBLIX y los ITC-SI varió de 198 a 200 y 201, respectivamente, en función del número de pacientes con un valor inicial y al menos un valor posterior al tratamiento. ^b Peores anomalías de laboratorio posteriores al inicio con respecto a los intervalos normales. CTCAE, versión 5.0				

Reacciones adversas en pacientes con LMC Ph+ FC tratados previamente con dos o más ITC

En el ensayo clínico se aleatorizó y trató a 232 pacientes con LMC Ph+ FC, tratados previamente con dos o más ITC, para recibir 40 mg de SCEMBLIX dos veces al día o 500 mg de bosutinib una vez al día (ASCEMBL) [ver Estudios clínicos (14.2)]. La población de seguridad (que recibió al menos 1 dosis de SCEMBLIX) incluyó a 156 pacientes con LMC Ph+ FC tratados previamente con dos o más ITC. Entre los pacientes que recibieron SCEMBLIX, el 83% estuvieron expuestos durante 24 semanas o más y el 56% estuvieron expuestos durante 96 semanas o más.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 18% de los pacientes que recibieron SCEMBLIX. Las reacciones adversas graves notificadas en $\geq 1\%$ de los pacientes fueron insuficiencia cardíaca congestiva (1,9%), fiebre (1,9%), infección urinaria (1,9%), cefalea (1,3%) y trombocitopenia (1,3%). Dos pacientes (1,3%) tuvieron una reacción adversa mortal: una trombosis de la arteria mesentérica y un ictus isquémico.

El tratamiento con SCEMBLIX se suspendió definitivamente debido a una reacción adversa en el 8% de los pacientes. Las reacciones adversas que motivaron la suspensión definitiva de SCEMBLIX en $>2\%$ de los pacientes fueron trombocitopenia (3,2%) y neutropenia (2,6%).

Se interrumpió la administración de SCEMBLIX debido a una reacción adversa en el 41% de los pacientes. Las reacciones adversas que motivaron la interrupción de la administración en $>5\%$ de los pacientes fueron trombocitopenia (19%) y neutropenia (18%).

Se redujo la dosis de SCEMBLIX debido a una reacción adversa en el 6% de los pacientes. Las reacciones adversas que motivaron reducciones de la dosis en $>1\%$ de los pacientes fueron trombocitopenia (4,5%) y neutropenia (1,3%).

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) entre los pacientes que recibieron SCEMBLIX fueron infecciones respiratorias de vías altas, dolor osteomuscular, cefalea y fatiga.

Algunas de las anomalías de laboratorio más frecuentes que empeoraron con respecto al inicio en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron SCEMBLIX fueron disminución de la cifra de plaquetas, aumento de los triglicéridos, disminución de la cifra de neutrófilos, disminución de la hemoglobina, aumento de la creatina-cinasa, aumento de la alanina-transaminasa (ALT), aumento de la aspartato-transaminasa (AST), aumento del ácido úrico y disminución de la cifra de linfocitos.

En la Tabla 5 se resumen las reacciones adversas notificadas en el estudio ASCEMBL.

Tabla 5. Reacciones adversas notificadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con LMC Ph+ en FC, tratados previamente con dos o más ITC, que recibieron SCEMBLIX en el estudio ASCEMBL

Reacción adversa	SCEMBLIX N = 156		Bosutinib N = 76	
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %
Infecciones e infestaciones				
Infección respiratoria de vías altas ^a	26	0,6	12	1,3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor osteomuscular ^b	24	2,6	17	1,3
Artralgia	13	0,6	3,9	0
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea ^c	21	1,9	16	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga ^d	20	0,6	11	1,3
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Exantema ^e	18	0,6	30	8
Trastornos vasculares				
Hipertensión arterial ^f	14	7	5	3,9
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea ^g	13	0	72	11
Náuseas	12	0,6	46	0
Dolor abdominal ^h	14	0	24	2,6
Abreviaciones: LMC Ph+ en FC, leucemia mieloide crónica con positividad para el cromosoma Filadelfia (LMC Ph+) en fase crónica (FC); ITC, inhibidores de tirosina-cinasa.				

^a«Infección respiratoria de vías altas» incluye: nasofaringitis, infección respiratoria de vías altas, rinitis, faringitis, infección de vías respiratorias y faringoamigdalitis.

^b«Dolor osteomuscular» incluye: dolor en una extremidad, dolor de espalda, mialgia, dolor torácico no cardíaco, dolor de cuello, dolor óseo, dolor vertebral, artritis, dolor osteomuscular y dolor torácico osteomuscular.

^c«Cefalea» incluye: cefalea y cefalea postraumática.

^d«Fatiga» incluye: fatiga y astenia.

^e«Exantema» incluye: exantema, exantema maculopapuloso, dermatitis acneiforme, exantema pustuloso, eccema, dermatitis, exfoliación de la piel, dermatitis exfoliativa generalizada, exantema morbiliforme, exantema medicamentoso, eritema multiforme y exantema eritematoso.

^f«Hipertensión arterial» incluye: hipertensión arterial y crisis hipertensiva.

^g«Diarrea» incluye: diarrea y colitis.

^h«Dolor abdominal» incluye: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, molestias abdominales, dolor en la zona inferior del abdomen, dolor a la palpación del abdomen y molestias epigástricas.

Las reacciones adversas de interés clínico notificadas en <10% de los pacientes tratados con SCEMBLIX en el estudio ASCEMBL fueron: tos, disnea, derrame pleural, mareo, neuropatía periférica, edema, fiebre, vómitos, estreñimiento, dislipidemia, disminución del apetito, prurito, urticaria, infección respiratoria de vías bajas, gripe, infección urinaria, neumonía, hemorragia, arritmia (incluida la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma), palpitaciones, insuficiencia cardiaca congestiva, visión borrosa, ojo seco, hipotiroidismo y neutropenia febril.

En la Tabla 6 se resumen las anomalías de laboratorio notificadas en el estudio ASCEMBL.

Tabla 6. Determinadas anomalías de laboratorio (≥10%) que empeoraron con respecto al inicio en los pacientes con LMC Ph⁺ en FC, tratados previamente con dos o más ITC, que recibieron SCEMBLIX en el estudio ASCEMBL

Anomalía de laboratorio	SCEMBLIX ^a		Bosutinib ^a	
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %
Parámetros hematológicos				
Cifra de plaquetas disminuida	46	24	36	12
Cifra de neutrófilos disminuida	43	22	33	15
Hemoglobina disminuida	37	2	54	5
Cifra de linfocitos disminuida	20	3,3	34	2,6
Parámetros bioquímicos				
Triglicéridos elevados	44	5	30	2,6
Creatina-cinasa elevada	30	2,6	24	5
Alanina-transaminasa (ALT) elevada	26	0,6	50	16
Aspartato-transaminasa (AST) elevada	21	1,9	46	7
Ácido úrico elevado	21	6	18	2,6
Fosfato disminuido	18	6	20	7
Calcio corregido disminuido	16	0,6	22	0
Lipasa elevada	15	4,5	18	7
Creatinina elevada	15	0	26	0
Amilasa elevada	13	1,3	13	0
Fosfatasa alcalina (FA) elevada	13	0	12	0
Bilirrubina elevada	12	0	3,9	0
Colesterol elevado	12	0	8	0

Potasio disminuido	11	0	9	0
^a El denominador utilizado para calcular la tasa para SCEMBLIX y bosutinib varió de 152 a 156 y de 75 a 76, respectivamente, en función del número de pacientes con un valor inicial y al menos un valor posterior al tratamiento. CTCAE, versión 4.03.				

Se produjeron reacciones adversas graves en el 23% de los pacientes que recibieron SCEMBLIX. Las reacciones adversas graves notificadas en >1% de los pacientes fueron dolor abdominal (4,2%), vómitos (4,2%), neumonía (4,2%), dolor osteomuscular (2,1%), cefalea (2,1%), hemorragia (2,1%), estreñimiento (2,1%), arritmia (2,1%) y derrame pleural (2,1%).

El tratamiento con SCEMBLIX se suspendió definitivamente debido a una reacción adversa en el 10% de los pacientes. Las reacciones adversas que motivaron la suspensión definitiva de SCEMBLIX en >2% de los pacientes consistieron en aumento de las enzimas pancreáticas (2,1%).

Se interrumpió la administración de SCEMBLIX debido a una reacción adversa en el 31% de los pacientes. Las reacciones adversas que motivaron la interrupción de la administración en >5% de los pacientes fueron aumento de las enzimas pancreáticas (17%) y trombocitopenia (8%).

Se redujo la dosis de SCEMBLIX debido a una reacción adversa en el 23% de los pacientes. Las reacciones adversas que motivaron la reducción de la dosis en >1% de los pacientes fueron aumento de las enzimas pancreáticas (10%), dolor abdominal (4,2%), anemia (2,1%), aumento de la bilirrubina en sangre (2,1%), mareo (2,1%), fatiga (2,1%), aumento de las enzimas hepáticas (2,1%), dolor osteomuscular (2,1%), náuseas (2,1%), neutropenia (2,1%), prurito (2,1%) y trombocitopenia (2,1%).

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) entre los pacientes que recibieron SCEMBLIX fueron dolor osteomuscular, fatiga, náuseas, exantema y diarrea.

Las anomalías de laboratorio seleccionadas más frecuentes que empeoraron con respecto al inicio en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron SCEMBLIX fueron aumento de la alanina-transaminasa (ALT), aumento de la lipasa, aumento de los triglicéridos, disminución de la hemoglobina, disminución de la cifra de neutrófilos, disminución de la cifra de linfocitos, disminución del fosfato, aumento de la aspartato-transaminasa (AST), aumento de la amilasa, disminución de la cifra de plaquetas y aumento de la bilirrubina.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efecto de otros fármacos sobre SCEMBLIX

Inhibidores potentes del CYP3A4

El asciminib es sustrato del CYP3A4. La coadministración de SCEMBLIX con un inhibidor potente del CYP3A4 aumenta tanto la $C_{\text{máx}}$ como el AUC del asciminib, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas [ver *Farmacología clínica* (12.3)]. Vigilar de cerca la aparición de reacciones adversas en pacientes tratados con SCEMBLIX a la dosis de 200 mg dos veces al día durante la coadministración de inhibidores potentes del CYP3A4.

Itraconazol en solución oral con hidroxipropil- β -ciclodextrina

La coadministración de SCEMBLIX con una solución oral de itraconazol que contenga hidroxipropil- β -ciclodextrina disminuye la $C_{\text{máx}}$ y el AUC del asciminib, lo que puede reducir la eficacia de SCEMBLIX [ver *Farmacología clínica* (12.3)]. Evitar la administración conjunta de SCEMBLIX a todas las dosis recomendadas con cualquier solución oral de itraconazol que contenga hidroxipropil- β -ciclodextrina.

7.2 Efecto de SCEMBLIX sobre otros fármacos

Ciertos sustratos del CYP3A4

El asciminib es un inhibidor del CYP3A4. La coadministración de SCEMBLIX aumenta la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de los sustratos del CYP3A4, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas de estos sustratos [ver *Farmacología clínica* (12.3)].

Vigilar de cerca la aparición de reacciones adversas en pacientes tratados con SCEMBLIX a una dosis diaria total de 80 mg durante la coadministración de ciertos sustratos del CYP3A4, en los que cambios mínimos de la concentración pueden dar lugar a reacciones adversas graves. Evitar la coadministración de SCEMBLIX en dosis de 200 mg dos veces al

día con ciertos sustratos del CYP3A4, en los que cambios mínimos de la concentración pueden dar lugar a reacciones adversas graves.

Sustratos del CYP2C9

El asciminib es un inhibidor del CYP2C9. La coadministración de SCEMBLIX aumenta la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de los sustratos del CYP2C9, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas de estos sustratos [ver *Farmacología clínica* (12.3)].

Evitar la coadministración de SCEMBLIX a una dosis diaria total de 80 mg con ciertos sustratos del CYP2C9, en los que cambios mínimos de la concentración pueden dar lugar a reacciones adversas graves. Si la coadministración es inevitable, reducir la dosis del sustrato del CYP2C9 según lo recomendado en su ficha técnica.

Evitar la coadministración de SCEMBLIX en dosis de 200 mg dos veces al día con sustratos sensibles del CYP2C9 y ciertos sustratos del CYP2C9, en los que cambios mínimos de la concentración pueden dar lugar a reacciones adversas graves. Si la coadministración es inevitable, considerar el tratamiento alternativo con fármacos que no sean sustratos del CYP2C9.

Ciertos sustratos de la gpP

El asciminib es un inhibidor de la gpP. La coadministración de SCEMBLIX aumenta las concentraciones plasmáticas de los sustratos de la gpP, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas de estos sustratos [ver *Farmacología clínica* (12.3)].

Vigilar de cerca la aparición de reacciones adversas en pacientes tratados con SCEMBLIX a todas las dosis recomendadas durante la coadministración de sustratos de la gpP, en los que cambios mínimos en la concentración pueden dar lugar a toxicidades graves.

Sustratos de OATP1B o BCRP

El asciminib es un inhibidor de OATP1B y BCRP. El efecto de la coadministración de SCEMBLIX con sustratos de OATP1B y BCRP no se ha establecido en estudios clínicos. Sin embargo, tomando como base los conocimientos mecanísticos sobre la eliminación del asciminib y su potencial inhibidor *in vitro* [ver *Farmacología clínica* (12.3)], la coadministración de SCEMBLIX aumenta la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de los sustratos de OATP1B y BCRP, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas de estos sustratos.

Evitar la coadministración de SCEMBLIX a todas las dosis recomendadas con rosuvastatina y atorvastatina. Vigilar de cerca la aparición de reacciones adversas en pacientes tratados con SCEMBLIX a todas las dosis recomendadas durante la coadministración de otros sustratos de OATP1B o BCRP. Reducir la dosis de los otros sustratos de OATP1B o BCRP según lo recomendado en su ficha técnica cuando se coadministren con SCEMBLIX a todas las dosis recomendadas.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

Los resultados de los estudios con animales y el mecanismo de acción indican que SCEMBLIX puede provocar daños embriofetales cuando se administra a una embarazada [ver *Farmacología clínica* (12.1)]. No se dispone de datos sobre el uso de SCEMBLIX en embarazadas que permitan evaluar un riesgo asociado al medicamento.

Los estudios sobre reproducción animal realizados con ratas y conejas gestantes demostraron que la administración oral de asciminib durante la organogénesis inducía anomalías estructurales, mortalidad embriofetal y alteraciones del crecimiento (ver *Datos*).

Informar a las embarazadas y a las mujeres con capacidad de procrear del posible riesgo para el feto.

En la población general de los Estados Unidos, el riesgo de base estimado de anomalías congénitas importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente confirmados se sitúa en el 2-4% y el 15-20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales

En los estudios de desarrollo embriofetal, se administraron dosis de 25, 150 y 600 mg/kg/día de asciminib por vía oral a ratas gestantes y de 15, 50 y 300 mg/kg/día a conejas gestantes durante el período de organogénesis.

En ratas, la toxicidad materna con la dosis de asciminib de 600 mg/kg/día provocó la cancelación prematura del grupo posológico; no se realizó un análisis embriofetal completo en este grupo. Se observaron hallazgos embriofetales adversos con las dosis de 25 y 150 mg/kg; estas dosis no causaron toxicidad materna. Se observaron aumentos del peso fetal con las dosis de 25 y 150 mg/kg/día, que podrían estar relacionados con un aumento de la osificación (es decir, un aumento de la velocidad de desarrollo). Las malformaciones fueron evidentes con 150 mg/kg y consistieron en hendidura del paladar, anasarca (edema) y anomalías cardíacas. Otros hallazgos fetales fueron variaciones en las vías urinarias y óseas, que se observaron principalmente con la dosis de 150 mg/kg/día. Con la dosis de 25 mg/kg/d, el área bajo la curva (AUC) de exposición fue equivalente o inferior a la alcanzada en pacientes que recibieron las dosis de 40 mg dos veces al día o de 80 mg una vez al día, respectivamente. Con la dosis de 25 mg/kg/d, el AUC de exposición fue inferior a la alcanzada en pacientes que recibieron la dosis de 200 mg dos veces al día.

En conejos, la toxicidad materna con la dosis de asciminib de 300 mg/kg/día provocó la cancelación prematura del grupo posológico; no se realizó un análisis embriofetal completo en este grupo. Se observaron hallazgos embriofetales adversos con la dosis de 50 mg/kg; esta dosis no causó toxicidad materna. Los hallazgos con la dosis de 50 mg/kg consistieron en aumentos de las reabsorciones precoces y las pérdidas posimplantatorias, disminución del número de fetos vivos y malformaciones cardíacas. Con la dosis de 50 mg/kg/d, el AUC de exposición fue cuatro veces la alcanzada en pacientes que recibieron las dosis de 40 mg dos veces al día u 80 mg una vez al día. Con la dosis de 50 mg/kg/d, el AUC de exposición fue inferior a la alcanzada en pacientes que recibieron la dosis de 200 mg dos veces al día.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No se dispone de datos sobre la presencia de asciminib o sus metabolitos en la leche humana ni sobre los efectos en el lactante o en la producción de leche.

Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes amamantados, aconsejar a las mujeres que no amamanten durante el tratamiento con SCEMBLIX y hasta 1 semana después de la última dosis.

8.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear

Los resultados de los estudios con animales indican que SCEMBLIX puede producir daño embriofetal cuando se administra a una embarazada [*ver Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Prueba de embarazo

Hacer una prueba de embarazo a las mujeres con capacidad de procrear antes de empezar el tratamiento con SCEMBLIX.

Métodos anticonceptivos

Mujeres

Las mujeres con capacidad de procrear deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con SCEMBLIX y durante 1 semana después de la última dosis.

Esterilidad

Según los hallazgos en animales, SCEMBLIX puede afectar a la fertilidad en mujeres con capacidad de procrear [*ver Toxicología preclínica (13.1)*]. Se desconoce la reversibilidad del efecto sobre la fertilidad.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de SCEMBLIX en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

Entre los 556 pacientes que recibieron SCEMBLIX en los estudios ASC4FIRST, ASCEMBL y X2101, 130 (23%) eran mayores de 65 años y 31 (6%) eran mayores de 75 años.

En conjunto, no se observaron diferencias en la seguridad o la eficacia de SCEMBLIX entre los pacientes mayores de 65 años y los pacientes más jóvenes.

8.6 Disfunción renal

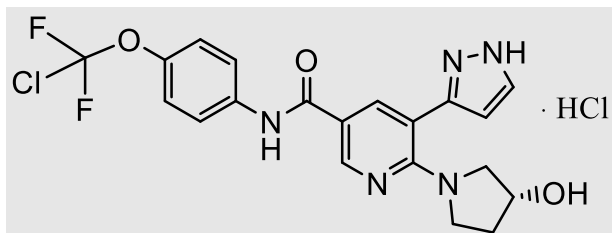
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal de leve a grave (filtración glomerular estimada [FGe] de 15 a 89 ml/min/1,73 m²) que no requieran diálisis y que reciben SCEMBLIX [*ver Farmacología clínica (12.3)*].

8.7 Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve (bilirrubina total $\leq$ límite superior de la normalidad [LSN] y aspartato-transaminasa [AST] $>$ LSN o bilirrubina total >1 a 1,5 veces el LSN con cualquier valor de AST) a grave (bilirrubina total >3 veces el LSN con cualquier valor de AST) que reciben SCEMBLIX [ver Farmacología clínica (12.3)].

11 DESCRIPCIÓN

SCEMBLIX (asciminib) es un inhibidor de cinasas. El nombre químico de la sustancia activa es clorhidrato de *N*-[4-(clorodifluorometoxi)fenil]-6-[(3*R*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-5-(1*H*-pirazol-3-il)piridina-3-carboxamida (1/1). El clorhidrato de asciminib es un polvo de blanco a ligeramente amarillo. La fórmula molecular del clorhidrato de asciminib es $C_{20}H_{18}ClF_2N_5O_3 \cdot HCl$, y la masa molecular relativa es de 486,30 g/mol para la sal clorhidrato y de 449,84 g/mol para la base libre. A continuación se muestra la estructura química del clorhidrato de asciminib:



SCEMBLIX comprimidos recubiertos se suministra para uso oral en tres presentaciones que contienen 20 mg, 40 mg y 100 mg de asciminib (equivalentes a 21,62 mg, 43,24 mg y 108,10 mg de clorhidrato de asciminib, respectivamente). Los comprimidos contienen dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, óxido férrico, hidroxipropilcelulosa, lactosa monohidrato, lecitina, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio y goma xantana. Los comprimidos de 20 mg contienen óxido férrico amarillo y óxido férrico rojo. Los comprimidos de 40 mg y 100 mg contienen óxido ferrososférrico y óxido férrico rojo.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El asciminib es un inhibidor de las tirosina-cinasas ABL/BCR-ABL1. El asciminib inhibe la actividad cinasa de ABL1 de la proteína de fusión BCR::ABL1 al unirse específicamente al sitio miristoílico de ABL. En estudios realizados *in vitro* o en modelos animales de LMC, el asciminib mostró actividad frente a la BCR::ABL1 normal y varias formas mutantes de la cinasa.

12.2 Farmacodinámica

Relaciones entre exposición y respuesta

Con dosis de asciminib comprendidas entre 10 y 200 mg dos veces al día (entre 0,25 y 5 veces la dosis diaria recomendada de 80 mg), una menor exposición se asoció a una menor disminución de la concentración de BCR::ABL1 y a una menor tasa de RMS en la semana 24.

Con dosis de asciminib comprendidas entre 10 y 280 mg dos veces al día (entre 0,25 y 7 veces la dosis diaria recomendada de 80 mg), una mayor exposición se asoció a una incidencia ligeramente mayor de algunas reacciones adversas (p. ej., aumento de la lipasa de grado ≥ 3 , disminución de la hemoglobina de grado ≥ 3 , aumento de la ALT de grado ≥ 2 , aumento de la AST de grado ≥ 2 , aumento de la bilirrubina de grado ≥ 2 y aumento de la lipasa de cualquier grado).

Electrofisiología cardíaca

El asciminib no provoca una prolongación media importante del intervalo QTc (es decir, >20 ms) con la dosis clínica máxima recomendada (200 mg dos veces al día). Según los datos clínicos disponibles, no se puede excluir una pequeña prolongación media del intervalo QTc (<10 ms).

12.3 Farmacocinética

La exposición al asciminib en el estado de equilibrio (AUC y $C_{\text{máx}}$) aumenta ligeramente más que de manera proporcional a la dosis en el intervalo de 10 a 200 mg (de 0,25 a 5 veces la dosis diaria recomendada de 80 mg) administrados una o dos veces al día.

Los parámetros farmacocinéticos se presentan como media geométrica (CV%) a menos que se indique lo contrario. La $C_{\text{máx}}$ y el AUC_{τ} en estado de equilibrio del asciminib a las dosis recomendadas se enumeran en la Tabla 9.

Tabla 9. Exposición al asciminib en estado de equilibrio^a a las dosis recomendadas

Dosis de asciminib	$C_{\text{máx}}$ (ng/mL)	AUC_{τ} ^b (ng*h/ml)	Índice de acumulación
80 mg una vez al día	1781 (23%)	15 112 (28%)	1,30
40 mg dos veces al día	793 (49%)	5262 (48%)	1,65
200 mg dos veces al día	5642 (40%)	37 547 (41%)	1,92

^aEl estado de equilibrio se alcanza en 3 días.

^bEl AUC_{τ} representa el AUC_{0-12h} con la administración dos veces al día y el AUC_{0-24h} con la administración una vez al día.

Absorción

La mediana (intervalo) del $T_{\text{máx}}$ del asciminib es de 2,5 horas (2 a 3 horas).

Efecto de los alimentos

El AUC y la $C_{\text{máx}}$ del asciminib disminuyen un 62% y un 68%, respectivamente, con una comida rica en grasas (1000 calorías, 50% de grasa) y un 30% y un 35%, respectivamente, con una comida baja en grasas (400 calorías, 25% de grasa), en comparación con la administración de SCEMBLIX en ayunas.

Distribución

El volumen aparente de distribución del asciminib en el estado de equilibrio es de 151 l (135%). Es el principal componente circulante en el plasma (93% de la dosis administrada).

Presenta un índice de unión a proteínas plasmáticas humanas del 97% *in vitro*.

Eliminación

La depuración aparente total del asciminib es de 6,7 l/hora (48%) con dosis de 40 mg dos veces al día y de 80 mg una vez al día, y de 4,1 l/hora (38%) con la dosis de 200 mg dos veces al día. La vida media de eliminación terminal del asciminib es de 5,5 horas (38%) con dosis de 40 mg dos veces al día y 80 mg una vez al día, y de 9,0 horas (33%) con la dosis de 200 mg dos veces al día.

Metabolismo

El asciminib se metaboliza mediante oxidación mediada por el CYP3A4 y mediante glucuronidación mediada por UGT2B7 y UGT2B17.

Excreción

El 80% (57% inalterado) y el 11% (2,5% inalterado) de la dosis de asciminib se recuperaron en las heces y en la orina de sujetos sanos, respectivamente, tras la administración oral de una sola dosis de 80 mg de asciminib marcado con un marcador radioactivo.

El asciminib se elimina por secreción biliar a través de la proteína de resistencia en el cáncer de mama (BCRP).

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del asciminib según el sexo biológico, la edad (20 a 88 años), la raza (20% asiática, 70% blanca, 4% negra/afroamericana), el peso corporal (42-184 kg), la disfunción renal leve o moderada (FGe de 30 a 89 ml/min/1,73 m²) o la disfunción hepática leve (bilirrubina total $\leq$ LSN y AST $>$ LSN o bilirrubina total >1 a 1,5 veces el LSN con cualquier valor de AST) a moderada (bilirrubina total $>1,5$ a 3 veces el LSN con cualquier valor de AST).

Pacientes con disfunción renal

El $AUC_{0-\infty}$ y la $C_{\text{máx}}$ del asciminib aumentan en un 57% y un 6%, respectivamente, en sujetos con una FGe comprendida entre 13 y <30 ml/min/1,73 m² y que no requieren diálisis en comparación con sujetos con una función renal normal (FGe

≥ 90 ml/min/1,73 m²) tras la administración oral de una dosis única de 40 mg de SCEMBLIX. Los cambios en la exposición en los pacientes con disfunción renal severa no se consideran clínicamente trascendentes.

Pacientes con disfunción hepática

En sujetos con disfunción hepática severa (bilirrubina total >3 veces el LSN con cualquier valor de AST), el AUC_{0-∞} y la C_{máx} del asciminib aumentan en un 33% y un 4%, respectivamente, en comparación con sujetos con una función hepática normal (bilirrubina total ≤LSN y AST ≤LSN) tras la administración oral de una dosis única de 40 mg de SCEMBLIX. Los cambios en la exposición no se consideran clínicamente trascendentes.

Estudios de interacciones farmacológicas

Estudios clínicos y enfoques basados en modelos

Fármacos que pueden afectar a la concentración plasmática de asciminib

Inhibidores potentes del CYP3A: el AUC_{0-∞} y la C_{máx} del asciminib aumentaron en un 36% y un 19%, respectivamente, tras la coadministración de una dosis única de 40 mg de SCEMBLIX y un inhibidor potente del CYP3A4 (claritromicina). No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del asciminib cuando se coadministró con itraconazol, que también es un inhibidor potente del CYP3A4.

Inductores potentes del CYP3A: no se ha caracterizado por completo la coadministración de inductores potentes del CYP3A con SCEMBLIX.

Solución oral de itraconazol: la coadministración de dosis múltiples de solución oral de itraconazol que contenía hidroxipropil-β-ciclodextrina con una dosis única de 40 mg de SCEMBLIX disminuyó el AUC_{0-∞} y la C_{máx} del asciminib en un 40% y un 50%, respectivamente. La coadministración de productos orales distintos de la solución oral de itraconazol que contienen hidroxipropil-β-ciclodextrina con SCEMBLIX no se ha caracterizado por completo.

Imatinib: el AUC_{0-∞} y la C_{máx} del asciminib aumentan un 108% y un 59%, respectivamente, tras la coadministración de una dosis única de 40 mg de SCEMBLIX e imatinib (un inhibidor de BCRP, CYP3A4, UGT2B17 y UGT1A3/4). Los cambios en la exposición no se consideran clínicamente trascendentes. La coadministración de imatinib con SCEMBLIX en dosis de 200 mg dos veces al día no se ha caracterizado por completo.

Otros fármacos: no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del asciminib cuando se coadministró con rabeprazol (reductor de la acidez gástrica) y quinidina (inhibidor de la gpP).

Fármacos que se ven afectados por el asciminib

Sustratos del CYP3A4: el AUC_{0-∞} y la C_{máx} del midazolam aumentaron en un 28% y un 11%, respectivamente, tras la coadministración de un sustrato del CYP3A4 (midazolam) con 40 mg de SCEMBLIX dos veces al día. El AUC_{0-∞} y la C_{máx} del midazolam aumentaron en un 24% y un 17%, respectivamente, tras la coadministración con SCEMBLIX en dosis de 80 mg una vez al día y en un 88% y un 58%, respectivamente, tras la coadministración en dosis de 200 mg dos veces al día.

Sustratos del CYP2C9: el AUC_{0-∞} y la C_{máx} de la warfarina S aumentaron en un 41% y un 8%, respectivamente, tras la coadministración de un sustrato del CYP2C9 (warfarina) con SCEMBLIX en dosis de 40 mg dos veces al día. El AUC_{0-∞} y la C_{máx} de la warfarina aumentaron en un 52% y un 4%, respectivamente, tras la coadministración con SCEMBLIX en dosis de 80 mg una vez al día y en un 314% y un 7%, respectivamente, tras la coadministración en dosis de 200 mg dos veces al día.

Sustratos del CYP2C8: el AUC_{0-∞} y la C_{máx} de la repaglinida (sustrato de CYP2C8, CYP3A4 y OATP1B) aumentaron en un 8% y un 14%, respectivamente, tras la coadministración de repaglinida con 40 mg de SCEMBLIX dos veces al día. El AUC_{0-∞} y la C_{máx} de la repaglinida aumentaron en un 12% y un 8%, respectivamente, tras la coadministración con SCEMBLIX en dosis de 80 mg una vez al día y en un 42% y un 25%, respectivamente, tras la coadministración en dosis de 200 mg dos veces al día. El AUC_{0-∞} y la C_{máx} de la rosiglitazona (sustrato de CYP2C8 y CYP2C9) aumentaron en un 20% y un 3%, respectivamente, tras la coadministración de rosiglitazona con 40 mg de SCEMBLIX dos veces al día. El AUC_{0-∞} y la C_{máx} de la rosiglitazona aumentaron en un 24% y un 2%, respectivamente, tras la coadministración con SCEMBLIX en dosis de 80 mg una vez al día y en un 66% y un 8%, respectivamente, tras la coadministración en dosis de 200 mg dos veces al día.

Sustratos de la gpP: la coadministración de SCEMBLIX con un fármaco que sea sustrato de la gpP puede dar lugar a un aumento de interés clínico de las concentraciones plasmáticas de los sustratos de la gpP, de manera que cambios mínimos en la concentración pueden provocar toxicidad grave.

Estudios in vitro

Enzimas del CYP450 y UGT

El asciminib puede inhibir de forma reversible la UGT1A1 a las concentraciones plasmáticas alcanzadas con una dosis diaria total de 80 mg y con 200 mg dos veces al día. Además, el asciminib puede inhibir de forma reversible el CYP2C19 a las concentraciones alcanzadas con la dosis de 200 mg dos veces al día.

Sistemas de transporte

El asciminib es un sustrato de la BCRP y la gpP. El asciminib inhibe la BCRP, la gpP, el OATP1B1, el OATP1B3 y el OCT1. El asciminib puede aumentar la exposición a los sustratos del OATP1B o la BCRP en función de la dosis.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

En un estudio de carcinogénesis de 2 años, se administraron dosis de 20, 66 y 200 mg/kg/día de asciminib por vía oral a ratas macho y de 10, 30 y 66 mg/kg/día a ratas hembra. El asciminib indujo un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de tumores benignos de células de Sertoli en los ovarios de las hembras tratadas con dosis altas. Las exposiciones al asciminib (AUC) en ratas hembra con la dosis de 66 mg/kg/día fueron aproximadamente 8 o 6 veces mayores que la exposición (AUC) alcanzada en pacientes con la dosis de 40 mg dos veces al día u 80 mg una vez al día, respectivamente, y equivalentes a las alcanzadas en pacientes con la dosis de 200 mg dos veces al día. Actualmente se desconoce la aplicabilidad clínica de estos hallazgos.

El asciminib no fue genotóxico en un ensayo de mutagenia bacteriana *in vitro* (prueba de Ames), en un ensayo *in vitro* de micronúcleos en linfocitos de sangre periférica humana ni en un ensayo *in vivo* de micronúcleos de reticulocitos de sangre periférica de rata.

En un estudio combinado de fecundidad y desarrollo embrionario en machos y hembras de rata, se administraron a los animales dosis de 10, 50 o 200 mg/kg/día de asciminib por vía oral. Los machos recibieron dosis una vez al día durante al menos 28 días antes del apareamiento, durante el período de apareamiento de 2 semanas y hasta la necropsia terminal (días 63-67). Las hembras recibieron dosis una vez al día durante las 2 semanas previas al apareamiento, durante las 2 semanas del período de apareamiento y hasta el día 6 de la gestación. Con la pauta de 200 mg/kg/día se observó una disminución de la cifra y de la motilidad de los espermatozoides. Aunque no hubo efectos sobre los índices de fertilidad o las tasas de concepción, se observó una disminución del número medio de embriones vivos con la pauta de 200 mg/kg/día, lo que se atribuyó a un menor número de implantaciones y a un mayor número de reabsorciones tempranas. En el estudio de desarrollo embrionario en conejos también se observó un aumento de las reabsorciones tempranas [ver *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Con la dosis de 200 mg/kg, las exposiciones basadas en la AUC fueron 19, 13 o 2 veces mayor que las alcanzadas en pacientes que recibieron las dosis de 40 mg dos veces al día, 80 mg una vez al día o 200 mg dos veces al día, respectivamente.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 LMC Ph+ FC recién diagnosticada

La eficacia de SCEMBLIX en el tratamiento de pacientes con LMC Ph+ FC recién diagnosticada se evaluó en el estudio multicéntrico, aleatorizado, comparativo con tratamiento activo y sin enmascaramiento ASC4FIRST (NCT04971226).

En este estudio, un total de 405 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir SCEMBLIX o el inhibidor de tirosina-cinasa seleccionado por el investigador (ITC-SI). Antes de la aleatorización, el investigador seleccionó el ITC (imatinib, nilotinib, dasatinib o bosutinib) que se utilizaría en caso de aleatorización al grupo de comparación, en función de las características de los pacientes y las enfermedades concomitantes. Los pacientes se estratificaron según el grupo de riesgo de supervivencia a largo plazo determinado por la puntuación EUTOS (ELTS; bajo, intermedio, alto) y el ITC seleccionado antes de la aleatorización (estrato de imatinib o estrato de otros ITC,

compuesto por nilotinib, dasatinib y bosutinib). Los pacientes recibieron SCEMBLIX o el ITC-SI, y continuaron el tratamiento hasta la aparición de toxicidad inaceptable o el fracaso del tratamiento.

El 37% de los pacientes eran mujeres y el 63% eran hombres; la mediana de edad era de 51 años (intervalo: de 18 a 86 años). De los 405 pacientes, el 24% tenían 65 años o más, mientras que el 6% tenían 75 años o más. Los pacientes eran blancos (54%), asiáticos (44%), negros o afroamericanos (1%) y el 1% eran de raza desconocida.

De los 405 pacientes, 200 recibieron SCEMBLIX y 201 recibieron el ITC-SI. De los 201 pacientes que recibieron el ITC-SI, 99 recibieron imatinib, 49 recibieron nilotinib, 42 recibieron dasatinib y 11 recibieron bosutinib. Cuatro pacientes no recibieron ningún tratamiento.

La mediana de duración del tratamiento fue de 70 semanas (intervalo: de 0,1 a 108 semanas) en los pacientes que recibieron SCEMBLIX y de 64 semanas (intervalo: de 1 a 103 semanas) en los que recibieron el ITC-SI. A las 48 semanas, el 90% de los pacientes tratados con SCEMBLIX y el 81% de los pacientes tratados con el ITC-SI seguían recibiendo el tratamiento.

El criterio principal de eficacia fue la tasa de respuesta molecular significativa (RMS) a las 48 semanas. La eficacia se estableció basándose en la comparación de SCEMBLIX con los ITC-SI y en la comparación de SCEMBLIX con los ITC-SI dentro del estrato de imatinib. Los principales resultados de eficacia del estudio ASC4FIRST se resumen en la Tabla 10.

Tabla 10. Resultados de eficacia en pacientes con LMC Ph+ FC recién diagnosticada (ASC4FIRST)

SCEMBLIX 80 mg una vez al día		ITC-SI ^a 100-400 mg una o dos veces al día		Diferencia (IC del 95%) ^b	Valor de p
		Todos los pacientes (N = 204)	Estrato de imatinib (N = 102)		
Tasa de RMS, % (IC del 95%) a las 48 semanas					
Todos los pacientes (N = 201)	68 (61, 74)	49 (42, 56)		19 (10, 28)	<0,001 ^c
Estrato de imatinib (N = 101)	69 (59, 78)		40 (31, 50)	30 (17, 42)	<0,001 ^d
Abreviaciones: ITC-SI, inhibidores de tirosina-cinasas seleccionados por el investigador; RMS, respuesta molecular significativa ($BCR::ABL1^{SI} \leq 0,1\%$). ^a Los ITC-SI fueron imatinib (400 mg una vez al día) y otros ITC, a saber, nilotinib (300 mg dos veces al día), dasatinib (100 mg una vez al día) o bosutinib (400 mg una vez al día). ^b Estimado utilizando una diferencia entre riesgos común estratificada en función del ITC-SAA y los grupos de riesgo ELTS iniciales. ^c Valor de p ajustado mediante una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel unilateral estratificada en función del ICT-SAA y los grupos de riesgo ELTS iniciales. ^d Valor de p ajustado mediante una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel unilateral estratificada en función de los grupos de riesgo ELTS iniciales.					

Las tasas de RMS a las 48 semanas en los pacientes que recibieron SCEMBLIX e ITC-SI dentro del estrato de otros ITC fueron del 66% (IC del 95%: 56%, 75%) y del 58% (IC del 95%: 48% y 68%), respectivamente.

La mediana del tiempo transcurrido hasta la RMS en los pacientes tratados con SCEMBLIX, ITC-SI e ITC-SI dentro del estrato de imatinib fue de 24 semanas (IC del 95%: de 24 a 25 semanas), 36 semanas (IC del 95%: de 36 a 49 semanas) y 49 semanas (IC del 95%: de 36 a 60 semanas), respectivamente.

14.2 LMC Ph+ FC previamente tratada con dos o más ITC

La eficacia de SCEMBLIX en el tratamiento de pacientes con LMC Ph+ FC tratados previamente con dos o más ITC se evaluó en el estudio multicéntrico, aleatorizado, comparativo con tratamiento activo y sin enmascaramiento ASCEMBL (NCT03106779).

En este estudio, un total de 233 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 y estratificados en función de su respuesta citogenética significativa (RCS) para recibir 40 mg de SCEMBLIX dos veces al día (N = 157) o 500 mg de

bosutinib una vez al día (*N* = 76). Los pacientes continuaron el tratamiento hasta la aparición de toxicidad inaceptable o el fracaso terapéutico.

El 52% de los pacientes eran mujeres y el 48% eran hombres; la mediana de edad era de 52 años (intervalo: de 19 a 83 años). De los 233 pacientes, el 19% tenían 65 años o más, mientras que el 2,6% tenían 75 años o más. Los pacientes eran blancos (75%), asiáticos (14%) y negros o afroamericanos (4,3%). De los 233 pacientes, el 81% y el 18% tenían un estado funcional en la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group [de los EE. UU.]) de 0 o 1, respectivamente. El 48%, el 31%, el 15% y el 6% de los pacientes habían recibido 2, 3, 4 y 5 o más líneas previas de tratamiento con ITC, respectivamente. La mediana de duración del tratamiento fue de 103 semanas (intervalo: de 0,1 a 201 semanas) en los pacientes que recibieron SCEMBLIX y de 31 semanas (intervalo: de 1 a 188 semanas) en los que recibieron bosutinib.

Los principales resultados de eficacia del estudio ASCEMBL se resumen en la Tabla 11.

Tabla 11. Resultados de eficacia en pacientes con LMC Ph+ FC tratados previamente con dos o más ITC (ASCSEMBL)

	SCEMBLIX 40 mg dos veces al día	Bosutinib 500 mg una vez al día	Diferencia (IC del 95%)	Valor de <i>p</i>
Tasa de RMS, % (IC del 95%) a las 24 semanas	<i>N</i> = 157 25 (19; 33)	<i>N</i> = 76 13 (6,5; 23)	12 ^a (2,2; 22)	0,029 ^b
Tasa de RMS, % (IC del 95%) a las 96 semanas	<i>N</i> = 157 38 (30; 46)	<i>N</i> = 76 16 (8; 26)	22 ^a (11; 33)	0,001 ^b
Tasa de RCC, % (IC del 95%) a las 24 semanas	<i>N</i> = 103 ^c 41 (31; 51)	<i>N</i> = 62 ^c 24 (14; 37)	17 (3,6; 31)	
Tasa de RCC, % (IC del 95%) a las 96 semanas	<i>N</i> = 103 ^c 40 (30; 50)	<i>N</i> = 62 ^c 16 (8; 28)	24 ^a (10; 37)	
Abreviaciones: RMS, respuesta molecular significativa (<i>BCR::ABL1</i> ^{IS} ≤0,1%); RCC, respuesta citogenética completa (0% de metafases con positividad para el cromosoma Filadelfia en el aspirado de médula ósea tras examinar al menos 20 metafases). ^a Valor estimado con una diferencia entre riesgos común estratificada en función del estado inicial de respuesta citogenética significativa. ^b Valor estimado con una prueba bilateral de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada en función del estado inicial de respuesta citogenética significativa. ^c Análisis de la RCC basado en los pacientes que no presentaban una RCC al inicio.				

Con una mediana de duración del seguimiento de 28 meses (intervalo: de 1 día a 45 meses), la mediana de duración de la respuesta en los pacientes tratados con SCEMBLIX aún no se había alcanzado.

16 PRESENTACIÓN, CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

SCEMBLIX comprimidos está disponible en:

Tabla 12. Configuraciones del envase de SCEMBLIX y números NDC

Configuración del envase	Dosis del comprimido
Frasco de 60 comprimidos	20 mg
Frasco de 60 comprimidos	40 mg

- SCEMBLIX (asciminib) 20 mg, comprimidos recubiertos se presenta en comprimidos recubiertos redondos, biconvexos, con bordes biselados, no ranurados, de color amarillo claro, que contienen 20 mg de asciminib. Cada comprimido está impreso en relieve hundido con la inscripción «20» en una cara y el logotipo de Novartis en la otra.

- SCEMBLIX (asciminib) 40 mg, comprimidos recubiertos, se presenta en comprimidos recubiertos redondos, biconvexos, con bordes biselados, no ranurados, de color blanco violáceo, que contienen 40 mg de asciminib. Cada comprimido está impreso en relieve hundido con la inscripción «40» en una cara y el logotipo de Novartis en la otra.

Conservar a temperatura menor a 30 °C, conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Recomendar al paciente que lea el prospecto aprobado (información para el paciente).

Mielosupresión

Informar a los pacientes de la posibilidad de presentar cifras bajas de células sanguíneas. Recomendar a los pacientes que comuniquen de inmediato la presencia de fiebre, cualquier indicio de infección o signos o síntomas indicativos de hemorragia o formación de hematomas con facilidad [ver Advertencias y precauciones (5.1)].

Toxicidad pancreática

Informe a los pacientes de la posibilidad de presentar pancreatitis, que puede acompañarse de náuseas, vómitos, dolor abdominal intenso o molestias abdominales, e indicarles que comuniquen de inmediato estos síntomas [ver Advertencias y precauciones (5.2)].

Hipertensión arterial

Informar a los pacientes de la posibilidad de presentar hipertensión arterial. Recomendar a los pacientes que consulten a su médico si presentan presión arterial elevada o síntomas de hipertensión arterial, como confusión, cefalea, mareos, dolor torácico o disnea [ver Advertencias y precauciones (5.3)].

Hipersensibilidad

Recomendar al paciente que suspenda SCEMBLIX y solicite atención médica inmediata si presenta algún signo o síntoma de una reacción de hipersensibilidad, como exantema, edema o broncoespasmo [ver Advertencias y precauciones (5.4)].

Toxicidad cardiovascular

Informar a los pacientes de la posibilidad de toxicidad cardiovascular, especialmente en aquellos con antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Aconsejar a los pacientes que se consulten de inmediato a su médico o soliciten atención médica si presentan signos y síntomas cardiovasculares [ver Advertencias y precauciones (5.5)].

Toxicidad embriofetal

Recomendar a las pacientes que informen a su médico si están embarazadas o se quedan embarazadas. Informar a las pacientes del posible riesgo para el feto [ver Uso en poblaciones específicas (8.1)].

Advertir a las mujeres con capacidad de procrear que deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 1 semana después de recibir la última dosis de SCEMBLIX [ver Advertencias y precauciones (5.6), Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)].

Lactancia

Advertir a las mujeres que no deben amamantar durante el tratamiento con SCEMBLIX y durante 1 semana después de la última dosis [ver Uso en Poblaciones Específicas (8.2)].

Esterilidad

Advertir a las mujeres con capacidad de procrear sobre la posibilidad de alteración de la fertilidad debido a SCEMBLIX [ver Uso en poblaciones específicas (8.3), Toxicología preclínica (13.1)].

Interacciones farmacológicas

Advertir a los pacientes que SCEMBLIX y otros medicamentos, incluidos los medicamentos de venta sin receta o los suplementos a base de plantas, pueden interactuar entre sí y alterar los efectos de SCEMBLIX [ver Interacciones farmacológicas (7)].

Instrucciones para tomar SCEMBLIX

Aconsejar a los pacientes que tomen SCEMBLIX exactamente como se les ha prescrito, que no cambien la dosis o la pauta y que no dejen de tomar SCEMBLIX a menos que se lo indique su médico.

Indicar a los pacientes que SCEMBLIX debe tomarse por vía oral sin alimentos. Advertir a los pacientes que deben evitar el consumo de alimentos durante al menos 2 horas antes y 1 hora después de tomar SCEMBLIX. Los comprimidos de SCEMBLIX se deben tragar enteros. Los pacientes no deben romper, triturar ni masticar los comprimidos [*ver Posología y administración (2.5)*].

Indicar a los pacientes que si toman SCEMBLIX una vez al día y olvidan una dosis, si han pasado más de 12 horas respecto a la hora programada, deben omitir la dosis olvidada. Indicar a los pacientes que si toman SCEMBLIX dos veces al día y olvidan una dosis, si han pasado más de 6 horas respecto a la hora programada, deben omitir la dosis olvidada. Indicar a los pacientes que tomen la siguiente dosis a la hora programada [*ver Posología y administración (2.3)*].

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
SCEMBLIX®
(asciminib) comprimidos

¿Qué es SCEMBLIX?

SCEMBLIX es un medicamento de venta con receta que se utiliza para tratar a adultos con:

- Leucemia mieloide crónica asociada al cromosoma Filadelfia (LMC Ph+) en fase crónica (FC) recién diagnosticada o tratada previamente.

Se desconoce si SCEMBLIX es seguro y eficaz en niños.

Antes de tomar SCEMBLIX, informe al profesional sanitario sobre todas sus enfermedades, lo que incluye:

- Si tiene antecedentes de inflamación del páncreas (pancreatitis).
- Si tiene antecedentes de problemas de corazón o de formación de coágulos de sangre en las arterias y venas (tipos de vasos sanguíneos).
- Si está embarazada o planea quedarse embarazada. SCEMBLIX puede dañar al feto.

Mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas:

- El médico le hará una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con SCEMBLIX.
- Deberá utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 1 semana después de la última dosis de SCEMBLIX. Hable con su médico sobre los métodos anticonceptivos que pueden ser adecuados para usted.
- Si se queda embarazada o cree que podría estar embarazada durante el tratamiento con SCEMBLIX, informe inmediatamente a su médico.
- Si está dando el pecho o tiene previsto dar el pecho. No se sabe si SCEMBLIX se excreta en la leche materna. No dé el pecho durante el tratamiento ni durante 1 semana después de la última dosis de SCEMBLIX.

Indique a su médico todos los medicamentos que toma, incluidos los de venta con y sin receta médica, las vitaminas y los suplementos a base de plantas.

Si se toma SCEMBLIX con ciertos medicamentos pueden afectarse entre sí, causar efectos adversos y alterar la forma en que actúa SCEMBLIX.

¿Cómo debo tomar SCEMBLIX?

- Tome SCEMBLIX exactamente como le haya indicado el médico.
- **No** cambie la dosis ni la pauta y no deje de tomar SCEMBLIX a menos que se lo indique su médico.
- Tome SCEMBLIX sin alimentos **Evite comer** durante al menos 2 horas antes y 1 hora después de tomar SCEMBLIX.
- Trague los comprimidos de SCEMBLIX enteros. No rompa, triture ni mastique los comprimidos de SCEMBLIX.
- Si toma SCEMBLIX **1 vez al día** y olvida una dosis, si han pasado más de 12 horas respecto a la hora programada, sátese la dosis olvidada y tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- Si toma SCEMBLIX **2 veces al día** y olvida una dosis, si han pasado más de 6 horas respecto a la hora programada, sátese la dosis olvidada y tome la siguiente dosis a la hora habitual.

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de SCEMBLIX?

SCEMBLIX puede causar efectos adversos graves, como:

- **Cifras bajas de células sanguíneas.** SCEMBLIX puede causar cifras bajas de plaquetas (trombocitopenia), de glóbulos blancos (neutropenia) y de glóbulos rojos (anemia). Su médico le hará análisis de sangre para comprobar las cifras de células sanguíneas cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento y luego mensualmente o según sea necesario durante el tratamiento con SCEMBLIX. Informe a su médico de inmediato si presenta hemorragias inesperadas o aparición de magulladuras con facilidad, sangre en la orina o las heces, fiebre o cualquier signo de infección.
- **Problemas de páncreas.** SCEMBLIX puede aumentar unas enzimas de la sangre llamadas amilasa y lipasa, lo que puede ser un signo de inflamación del páncreas (pancreatitis). Su médico le hará análisis de sangre mensualmente o según sea necesario durante el tratamiento con SCEMBLIX para comprobar si tiene problemas en el páncreas. Informe a su médico de inmediato si tiene dolor intenso o molestias en la zona abdominal (estómago), náuseas o vómitos.
- **Tensión arterial alta.** El médico comprobará su tensión arterial y si aumentara durante el tratamiento con SCEMBLIX, le pautará el tratamiento que sea necesario. Informe a su médico si presenta tensión arterial alta o síntomas de tensión arterial alta, como confusión, dolor de cabeza, mareos, dolor en el pecho o dificultad para respirar.

- **Reacción alérgica.** Deje de tomar SCEMBLIX y solicite atención médica de inmediato si presenta algún signo o síntoma de reacción alérgica, como:
 - dificultad para respirar o tragar
 - hinchazón de la cara, los labios o la lengua
 - exantema o enrojecimiento de la piel
 - sensación de mareo o desmayo
 - fiebre
 - latidos cardíacos rápidos
- **Problemas cardíacos y vasculares (cardiovasculares).** SCEMBLIX puede causar problemas en el corazón y los vasos sanguíneos, como infartos, ictus, trombos o bloqueo de las arterias, insuficiencia cardíaca y latidos cardíacos anormales, que pueden ser graves y en ocasiones pueden provocar la muerte. En la mayoría de los casos, estos problemas cardíacos y vasculares se produjeron en personas con factores de riesgo o antecedentes de estos problemas, o que habían recibido tratamiento previo con otros inhibidores de tirosina-cinasas (ITC). Su médico le hará un seguimiento para detectar problemas del corazón y los vasos sanguíneos y le tratará según sea necesario durante el tratamiento con SCEMBLIX. Informe a su médico o solicite atención médica de inmediato si presenta:
 - dificultad para respirar
 - dolor o presión en el pecho
 - sentir que el corazón late demasiado rápido o notar latidos cardíacos anormales
 - hinchazón en los tobillos o los pies
 - mareo
 - aumento de peso
 - entumecimiento o debilidad en un lado del cuerpo
 - visión borrosa o pérdida de visión
 - dificultad para hablar
 - dolor en brazos, piernas, espalda, cuello o mandíbula
 - dolor de cabeza
 - dolor intenso en la zona abdominal (estómago)

Los efectos secundarios más frecuentes de SCEMBLIX son:

- dolor muscular, óseo o articular
- exantema
- cansancio
- infecciones de nariz, garganta o senos paranasales (vías respiratorias altas)
- dolor de cabeza
- dolor en la zona abdominal (estómago)
- diarrea
- disminución de la cifra de glóbulos blancos, plaquetas y glóbulos rojos
- disminución de los niveles ajustados de calcio en sangre
- aumento de los niveles de enzimas pancreáticas sangre (lipasa y amilasa)
- aumento de los niveles de grasa (colesterol y triglicéridos) en sangre
- aumento de los niveles de ácido úrico en sangre
- aumento de los niveles de enzimas hepáticas en sangre
- aumento de los niveles de fosfatasa alcalina en sangre
- aumento de los niveles de creatina-cinasa en sangre

Su médico podrá cambiar la dosis o interrumpir o suspender el tratamiento con SCEMBLIX si presenta ciertos efectos secundarios.

SCEMBLIX puede causar problemas de fertilidad en mujeres. Esto puede afectar a su capacidad para tener hijos. Consulte a su médico si esto le preocupa.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de SCEMBLIX.

Consulte a su médico para obtener asesoramiento sobre los efectos secundarios.

¿Cómo debo conservar SCEMBLIX?

- SCEMBLIX viene en frascos conteniendo 60 tabletas con un periodo de validez de 24 meses.
- Conserve SCEMBLIX a una temperatura no mayor a 30°.
- Conserve SCEMBLIX en el envase original para protegerlo de la humedad.

Mantenga SCEMBLIX y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de SCEMBLIX.

A veces se recetan medicamentos para fines distintos de los que se enumeran en el prospecto. No utilice SCEMBLIX para una enfermedad para la que no se le ha recetado. No proporcione SCEMBLIX a otras personas, aunque tengan

los mismos síntomas que usted. Podría resultar perjudicial. Puede pedir a su médico o farmacéutico más información sobre SCEMBLIX dirigida a profesionales sanitarios.

¿Cuáles son los componentes de SCEMBLIX?

Sustancia activa: asciminib

Excipientes: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, óxido férrico, hidroxipropilcelulosa, lactosa monohidrato, lecitina, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio y goma xantana. Los comprimidos de 20 mg contienen óxido férrico amarillo y óxido férrico rojo. Los comprimidos de 40 mg y 100 mg contienen óxido ferrososférrico y óxido férrico rojo.

Titular:

Novartis Pharma AG, Suiza

Versión: : 2024-PSB/GLC-1411-s- Amendment v2.1 - Line extension 1L-Ph+ CML CP and ADR 'hypothyroidism'

Aprobado por FDA el 31-Oct-2024