

Departamento de Registro Farmacéutico

SCEMBLIX® (asciminib)
20 mg y 40 mg comprimidos recubiertos

Folleto de información profesional

Versión 2.3

AVISO

La Información básica para la prescripción (CDS, *Core Data Sheet*) de Novartis ilustra la posición actual de la empresa con respecto a características importantes del medicamento, como puede ser la Información básica sobre la seguridad según la ICH E2C.

La CDS de Novartis contiene toda la información necesaria relativa a las indicaciones, la posología, la farmacología y la Información básica sobre la seguridad que Novartis exige que se especifiquen en todos los países en que se haya registrado el producto.

Fecha de entrada en vigor: 5 de marzo de 2025

N.º de referencia (SLC): 2025-PSB/GLC-1477-s

Versión del documento: Última

Propiedad de Novartis
Confidencial
No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer
sin el consentimiento de Novartis

1 Marca comercial

SCEMBLIX® 20 mg y 40 mg, comprimidos recubiertos.

2 Descripción y composición

Forma farmacéutica

- Comprimidos recubiertos de 20 mg: comprimidos recubiertos de color amarillo pálido, redondos, biconvexos, con bordes biselados, de aproximadamente 6,2 mm de diámetro, no ranurados, impresos en relieve hundido con el logotipo de Novartis por un lado y la inscripción «20» por el otro.
- Comprimidos recubiertos de 40 mg: comprimidos recubiertos de color blanco violáceo, redondos, biconvexos, con bordes biselados, de aproximadamente 8,2 mm de diámetro, no ranurados, impresos en relieve hundido con el logotipo de Novartis por un lado y la inscripción «40» por el otro.

Sustancia activa

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene 21,62 mg de clorhidrato de asciminib, equivalente a 20 mg de asciminib.

Cada comprimido recubierto de 40 mg contiene 43,24 mg de clorhidrato de asciminib, equivalente a 40 mg de asciminib.

Excipientes

- Comprimidos recubiertos de 20 mg: lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, hiprolosa, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, talco, lecitina, goma xantán, óxido de hierro amarillo y rojo.
- Comprimidos recubiertos de 40 mg: lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, hiprolosa, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, talco, lecitina, goma xantán, óxido de hierro negro y rojo.

La información puede diferir en algunos países.

3 Indicaciones

Scemblix® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- Leucemia mieloide crónica con positividad para el cromosoma Filadelfia (LMC Ph+) en fase crónica (FC) recién diagnosticada o tratada previamente.

El tratamiento con Scemblix debe iniciarlo un médico con experiencia en el uso de terapias antineoplásicas.

4 Posología y administración

El tratamiento con Scemblix debe iniciarlo un médico con experiencia en el uso de terapias antineoplásicas.

Posología

Población destinataria general

LMC Ph+ FC

La dosis diaria total recomendada de Scemblix es de 80 mg. Se pueden tomar 80 mg de Scemblix por vía oral una vez al día, aproximadamente a la misma hora del día, o bien 40 mg dos veces al día en intervalos de 12 horas aproximadamente.

Los pacientes que pasen de recibir 40 mg dos veces al día a 80 mg una vez al día deberán empezar tomando Scemblix una vez al día, aproximadamente 12 horas después de la última dosis tomada según la pauta de dos veces al día, y continuar con 80 mg una vez al día.

Los pacientes que pasen de recibir 80 mg una vez al día a 40 mg dos veces al día deberán empezar tomando Scemblix dos veces al día, aproximadamente 24 horas después de la última dosis tomada según la pauta de una vez al día, y continuar con 40 mg dos veces al día a intervalos de 12 horas aproximadamente.

Cualquier cambio en la pauta posológica se realizará a criterio del prescriptor, según sea necesario para el tratamiento del paciente.

El tratamiento con Scemblix debe continuar mientras se observe un beneficio clínico o hasta que se presenten signos de toxicidad inaceptable.

Omisión de dosis

Pauta posológica una vez al día: si se omite una dosis de Scemblix y han transcurrido más de 12 horas aproximadamente con respecto a la hora prevista, deberá saltarse esa dosis y tomarse la siguiente dosis según la pauta habitual.

Pauta posológica dos veces al día: si se omite una dosis de Scemblix y han transcurrido más de 6 horas aproximadamente con respecto a la hora prevista, deberá saltarse esa dosis y tomarse la siguiente dosis según la pauta habitual.

Modificaciones de la dosis

LMC Ph+ FC

Con objeto de controlar las reacciones adversas, la dosis de Scemblix se puede reducir en función de la toxicidad y la tolerabilidad individuales, según se describe en la Tabla 4-1. Si las reacciones adversas se consiguen controlar de manera eficaz, se puede reanudar la administración de Scemblix según se describe en la Tabla 4-1.

La administración de Scemblix deberá suspenderse definitivamente en los pacientes que no sean capaces de tolerar una dosis diaria total de 40 mg.

Tabla 4-1 Modificaciones de la dosis de Scemblix

Dosis inicial	Dosis reducida	Dosis tras la reanudación
80 mg una vez al día	40 mg una vez al día	80 mg una vez al día
40 mg dos veces al día	20 mg dos veces al día	40 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 4-2.

Tabla 4-2 Modificación de la dosis de Scemblix para el control de las reacciones adversas de interés

Reacción adversa	Modificaciones de la dosis
Trombocitopenia y/o neutropenia	
CAN ¹ <1 × 10 ⁹ /l y/o PLQ ² <50 × 10 ⁹ /l	<p>Suspender la administración de Scemblix hasta la resolución con una CAN ≥1 × 10⁹/l y/o PLQ ≥50 × 10⁹/l.</p> <p>Si se resuelve:</p> <ul style="list-style-type: none">• En un plazo de 2 semanas: reanudar Scemblix a la dosis inicial.• Después de más de 2 semanas: reanudar Scemblix a una dosis reducida. <p>En caso de trombocitopenia y/o neutropenia severas recurrentes, suspender la administración de Scemblix hasta la resolución con una CAN ≥1 × 10⁹/l y PLQ ≥50 × 10⁹/l, y después reanudar a una dosis reducida.</p>
Elevación asintomática de la amilasa y/o lipasa	
Elevación >2 veces el LSN ³	<p>Suspender la administración de Scemblix hasta la resolución con un valor <1,5 veces el LSN.</p> <ul style="list-style-type: none">• Si se resuelve: reanudar Scemblix a una dosis reducida. Si las reacciones reaparecen con la dosis reducida, suspender definitivamente la administración de Scemblix.• Si no se resuelve: suspender definitivamente la administración de Scemblix. Realizar pruebas diagnósticas para descartar pancreatitis.
Reacciones adversas no hematológicas	
Reacciones adversas de grado 3 o superior ⁴ .	<p>Suspender la administración de Scemblix hasta la resolución a grado 1 o inferior⁴.</p> <ul style="list-style-type: none">• Si se resuelve: reanudar Scemblix a una dosis reducida.• Si no se resuelve: suspender definitivamente la administración de Scemblix.

¹CAN: cifra absoluta de neutrófilos; ²PLQ: plaquetas; ³LSN: límite superior de la normalidad. ⁴Según los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (CTCAE) v4.03.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve, moderada o severa que reciben Scemblix (véase el apartado 11 Farmacología clínica).

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa que reciben Scemblix (véase el apartado 11 Farmacología clínica).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Scemblix en pacientes pediátricos (menores de 18 años).

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la dosis en pacientes de 65 años o más.

Modo de administración

Scemblix debe tomarse por vía oral sin alimentos. Debe evitarse la ingesta de alimentos durante al menos 2 horas antes y 1 hora después de tomar Scemblix (véanse los apartados 8 Interacciones y 11 Farmacología clínica).

Los comprimidos recubiertos de Scemblix deben tragarse enteros y no deben partirse, triturarse ni masticarse.

5 Contraindicaciones

Ninguna.

6 Advertencias y precauciones

Mielosupresión

Se ha descrito trombocitopenia, neutropenia y anemia en pacientes tratados con Scemblix. Se notificaron trombocitopenia y neutropenia severas (de grado 3 o 4 de los CTCAE) durante el tratamiento con Scemblix (véase el apartado 7 Reacciones adversas). Por lo general, la mielosupresión fue reversible y controlable mediante la suspensión provisional de la administración de Scemblix. Se deben realizar hemogramas completos cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento y, posteriormente, cada mes o cuando esté clínicamente indicado. Se debe vigilar atentamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de mielosupresión.

En función de la severidad de la trombocitopenia y/o neutropenia, se deberá reducir la dosis o interrumpir de manera temporal o definitiva la administración de Scemblix, según se describe en la Tabla 4-2 (véase el apartado 4 Posología y administración).

Toxicidad pancreática

Se produjo pancreatitis en 11 de los 556 (2%) pacientes que recibieron Scemblix, y 4 (1,1%) pacientes presentaron reacciones de grado 3. Se suspendió definitivamente el tratamiento con Scemblix en 3 (0,5%) pacientes, mientras que se interrumpió de manera temporal en 6 (1,1%) pacientes a causa de la pancreatitis. Se produjo una elevación asintomática de los valores séricos

de lipasa y amilasa en 110 de los 556 (19,8%) pacientes que recibieron Scemblix; esta reacción fue de grado 3 en 41 pacientes (7,4%) y de grado 4 en 9 (2%). Se suspendió definitivamente el tratamiento con Scemblix en 11 (2%) pacientes debido a una elevación asintomática de los valores séricos de lipasa y amilasa.

Las concentraciones séricas de lipasa y amilasa deben evaluarse cada mes durante el tratamiento con Scemblix, o cuando esté clínicamente indicado. Se debe vigilar atentamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de toxicidad pancreática. En los pacientes con antecedentes de pancreatitis deben realizarse controles más frecuentes. Si la elevación de las concentraciones séricas de lipasa y amilasa se acompaña de síntomas abdominales, el tratamiento deberá interrumpirse de manera temporal y se valorará la realización de las pruebas diagnósticas pertinentes para descartar una pancreatitis (véase el apartado 4 Posología y administración).

En función de la severidad de la elevación de las concentraciones séricas de lipasa y amilasa, se deberá reducir la dosis o interrumpir de manera temporal o definitiva la administración de Scemblix, según se describe en la Tabla 4-2 (véase el apartado 4 Posología y administración).

Prolongación del intervalo QT

El intervalo QT prolongado en el electrocardiograma se produjo en 5 de los 556 (0,9%) pacientes que recibieron Scemblix (véase el apartado 7 Reacciones adversas). En el estudio clínico ASCEMBL, un paciente presentó un intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia (QTcF) prolongado superior a 500 ms, con un aumento del QTcF superior a 60 ms con respecto al valor inicial, y un paciente presentó un intervalo QTcF prolongado con un aumento del QTcF superior a 60 ms con respecto al valor inicial.

Se recomienda realizar un electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento con Scemblix y mantener la vigilancia durante el tratamiento según esté clínicamente indicado. La hipopotasemia y la hipomagnesemia deben corregirse antes de administrar Scemblix y la vigilancia debe mantenerse durante el tratamiento según esté clínicamente indicado.

Se debe tener precaución al administrar Scemblix a una dosis diaria total de 80 mg junto con medicamentos con riesgo conocido de provocar taquicardia helicoidal (torsade de pointes). (véanse los apartados 8 Interacciones y 11 Farmacología clínica).

Hipertensión arterial

Se produjo hipertensión en 95 de los 556 (17,1%) pacientes que recibieron Scemblix; esta reacción fue de grado 3 en 50 pacientes (9%) y de grado 4 en 1 (0,2%). Entre los pacientes con hipertensión de grado ≥ 3 , la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de la reacción fue de 40,14 semanas (intervalo: de 0,14 a 365 semanas). Se interrumpió temporalmente el tratamiento con Scemblix en 5 pacientes (0,9%) debido a hipertensión.

La hipertensión debe vigilarse y controlarse con antihipertensores habituales durante el tratamiento con Scemblix, según esté clínicamente indicado.

Hipersensibilidad

Se produjeron eventos de hipersensibilidad en 173 de los 556 (31,1%) pacientes que recibieron Scemblix, y en 8 (1,4%) de estos pacientes se notificaron eventos de grado ≥ 3 . Se debe vigilar

a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipersensibilidad e instaurar el tratamiento adecuado, según esté clínicamente indicado.

Reactivación de la hepatitis B

Se ha descrito la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes portadores crónicos del virus tras la administración de otros inhibidores de tirosina-cinasas (ITC) BCR-ABL1. Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de la infección por el VHB antes de iniciar el tratamiento con Scemblix. Se debe vigilar atentamente a los portadores del VHB que precisen tratamiento con Scemblix a fin de detectar los signos y síntomas de infección activa por VHB durante todo el tratamiento y hasta varios meses después de haberlo finalizado.

Toxicidad embriofetal

Los resultados de los estudios con animales indican que Scemblix puede ser dañino para el feto cuando se administra a una embarazada. Se debe 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. Se hará una prueba de embarazo a las mujeres con capacidad de procrear antes de empezar el tratamiento con Scemblix. Las mujeres sexualmente activas y con capacidad de procrear deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Scemblix y hasta al menos 3 días después de la última dosis (véase el apartado 9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear).

7 Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico global de Scemblix se ha evaluado en 556 pacientes con LMC Ph+ en fase crónica (FC) y acelerada (FA) que recibieron Scemblix en monoterapia. Se basa en la población de seguridad del estudio pivotal de fase III J12301 (ASC4FIRST) ($N = 200$ pacientes con LMC Ph+ FC recién diagnosticada), el estudio pivotal de fase III A2301 (ASCEMBL) ($N = 156$ pacientes con LMC Ph+ FC tratados previamente con dos o más ITC) y el estudio de fase I X2101, que incluye pacientes con:

- LMC Ph+ FC previamente tratada ($N = 115$)
- LMC Ph+ FC portadores de la mutación T315I ($N = 70$)
- LMC Ph+ FA ($N = 15$)

La población de seguridad ($N = 556$) incluye pacientes tratados con Scemblix en dosis comprendidas entre 10 y 200 mg dos veces al día y entre 80 y 200 mg una vez al día. En el conjunto de datos agrupados, la mediana de la duración de la exposición a Scemblix fue de - 123,29 semanas (intervalo: de 0,1 a 439 semanas), con un 79,3% de pacientes expuestos durante al menos 48 semanas y un 70,9% de pacientes expuestos durante al menos 96 semanas.

Las reacciones adversas de cualquier grado más frecuentes (incidencia $\geq 20\%$) entre los pacientes que recibieron Scemblix fueron dolor musculoesquelético (34,4%), trombocitopenia (28,1%), fatiga (25,4%), infección respiratoria de vías altas (24,8%), cefalea (22,8%),

neutropenia (21,8%) artralgia (20,7%) y diarrea (20,7%). Las reacciones adversas de grado ≥ 3 más frecuentes (incidencia $\geq 5\%$) entre los pacientes que recibieron Scemblix fueron trombocitopenia (16,5%), neutropenia (13,8%), enzimas pancreáticas elevadas (9,4%) e hipertensión (9,2%).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 9,9% de los pacientes que recibieron Scemblix. Las reacciones adversas graves más frecuentes (incidencia $\geq 1\%$) fueron derrame pleural (1,6%), infecciones de las vías respiratorias bajas (1,6%), trombocitopenia (1,3%), pancreatitis (1,1%)

El perfil toxicológico previsto de Scemblix a la dosis de 80 mg una vez al día es similar al observado con la dosis de 40 mg dos veces al día, a juzgar por el análisis de la seguridad según la exposición.

Resumen tabulado de las reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos

Las reacciones adversas procedentes de los estudios clínicos (Tabla 7-1) se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 7-1 Reacciones adversas observadas con Scemblix en los estudios clínicos

Reacciones adversas	Todos los grados				Grado ≥3				Todos los grados	
	Scemblix 80 mg, una vez al día (u.v.d.) N = 200, n (%)	ITC-SI ¹ 100-400 mg u.v.d. o dos veces al día (d.v.d.) N = 201, n (%)	Imatinib 400 mg, u.v.d. N = 99, n (%)	ITC 2G ¹ 100-400 mg u.v.d. o d.v.d. N = 102, n (%)	Scemblix 80 mg, u.v.d. ¹ N = 200, n (%)	ITC-SI ¹ 100-400 mg u.v.d. o d.v.d. N = 201, n (%)	Imatinib 400 mg, u.v.d. N = 99, n (%)	ITC 2G ¹ 100-400 mg u.v.d. o d.v.d. N = 102, n (%)	Scemblix población de seguridad ^{2,3} N = 556 (%)	Categoría de frecuencia ³ N = 556 (%)
Infecciones e infestaciones										
Infección de las vías respiratorias altas ⁴	33 (16,5)	38 (18,9)	19 (19,2)	19 (18,6)	0	1 (0,5)	1 (1)	0	138 (24,8)	Muy frecuente
Infección de las vías respiratorias bajas ⁵	11 (5,5)	13 (6,5)	4 (4)	9 (8,8)	2 (1)	5 (2,5)	1 (1)	4 (3,9)	39 (7)	Frecuente
Influenza (gripe)	6 (3)	6 (3)	3 (3)	3 (2,9)	0	0	0	0	23 (4,1)	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático										
Trombocitopenia ⁶	56 (28)	63 (31,3)	28 (28,3)	35 (34,3)	26 (13)	20 (10)	6 (6,1)	14 (13,7)	156 (28,1)	Muy frecuente
Neutropenia ⁷	51 (25,5)	67 (33,3)	31 (31,3)	36 (35,3)	21 (10,5)	36 (17,9)	18 (18,2)	18 (17,6)	121 (21,8)	Muy frecuente
Anemia ⁸	25 (12,5)	52 (25,9)	26 (26,3)	26 (25,5)	4 (2)	12 (6)	5 (5,1)	7 (6,9)	72 (12,9)	Muy frecuente
Neutropenia febril	1 (0,5)	0	0	0	1 (0,5)	0	0	0	4 (0,7)	Infrecuente
Trastornos del sistema inmunitario										
Hipersensibilidad	0	3 (1,5)	1 (1)	2 (2)	0	0	0	0	1 (0,2)	Infrecuente
Trastornos endocrinos										
Hipotiroidismo ⁹	5 (2,5)	1 (0,5)	1 (1)	0	0	0	0	0	10 (1,8)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición										
Dislipidemia ¹⁰	38 (19)	22 (10,9)	7 (7,1)	15 (14,7)	2 (1)	1 (0,5)	1 (1)	0	79 (14,2)	Muy frecuente

Reacciones adversas	Todos los grados				Grado ≥3				Todos los grados	
	Scemblix 80 mg, una vez al día (u.v.d.) N = 200, n (%)	ITC-SI ¹ 100-400 mg u.v.d. o dos veces al día (d.v.d.) N = 201, n (%)	Imatinib 400 mg, u.v.d. N = 99, n (%)	ITC 2G ¹ 100-400 mg u.v.d. o d.v.d. N = 102, n (%)	Scemblix 80 mg, u.v.d. ¹ N = 200, n (%)	ITC-SI ¹ 100-400 mg u.v.d. o d.v.d. N = 201, n (%)	Imatinib 400 mg, u.v.d. N = 99, n (%)	ITC 2G ¹ 100-400 mg u.v.d. o d.v.d. N = 102, n (%)	Scemblix población de seguridad ^{2,3} N = 556 (%)	Categoría de frecuencia ³ N = 556 (%)
Apetito disminuido	6 (3)	11 (5,5)	5 (5,1)	6 (5,9)	0	1 (0,5)	1 (1)	0	32 (5,8)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso										
Cefalea	33 (16,5)	33 (16,4)	9 (9,1)	24 (23,5)	1 (0,5)	0	0	0	127 (22,8)	Muy frecuente
Mareo	9 (4,5)	9 (4,5)	2 (2)	7 (6,9)	0	0	0	0	62 (11,2)	Muy frecuente
Trastornos oculares										
Visión borrosa	2 (1)	4 (2)	2 (2)	2 (2)	0	0	0	0	20 (3,6)	Frecuente
Ojo seco	14 (7)	9 (4,5)	4 (4)	5 (4,9)	0	0	0	0	35 (6,3)	Frecuente
Trastornos cardíacos										
Palpitaciones	2 (1)	6 (3)	1 (1)	5 (4,9)	0	0	0	0	19 (3,4)	Frecuente
Trastornos vasculares										
Hipertensión arterial ¹¹	21 (10,5)	10 (5)	5 (5,1)	5 (4,9)	11 (5,5)	7 (3,5)	2 (2)	5 (4,9)	95 (17,1)	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos										
Tos	12 (6)	20 (10)	7 (7,1)	13 (12,7)	0	0	0	0	67 (12,1)	Muy frecuente
Derrame pleural	0	10 (5)	0	10 (9,8)	0	2 (1)	0	2 (2)	20 (3,6)	Frecuente
Disnea	2 (1)	9 (4,5)	2 (2)	7 (6,9)	0	0	0	0	38 (6,8)	Frecuente
Dolor torácico no cardíaco	5 (2,5)	1 (0,5)	0	1 (1)	0	0	0	0	37 (6,7)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales										
Enzimas pancreáticas elevadas ¹²	28 (14)	32 (15,9)	15 (15,2)	17 (16,7)	6 (3)	8 (4)	2 (2)	6 (5,9)	110 (19,8)	Muy frecuente

Reacciones adversas	Todos los grados				Grado ≥3				Todos los grados	
	Scemblix 80 mg, una vez al día (u.v.d.) N = 200, n (%)	ITC-SI ¹ 100-400 mg u.v.d. o dos veces al día (d.v.d.) N = 201, n (%)	Imatinib 400 mg, u.v.d. N = 99, n (%)	ITC 2G ¹ 100-400 mg u.v.d. o d.v.d. N = 102, n (%)	Scemblix 80 mg, u.v.d. ¹ N = 200, n (%)	ITC-SI ¹ 100-400 mg u.v.d. o d.v.d. N = 201, n (%)	Imatinib 400 mg, u.v.d. N = 99, n (%)	ITC 2G ¹ 100-400 mg u.v.d. o d.v.d. N = 102, n (%)	Scemblix población de seguridad ^{2,3} N = 556 (%)	Categoría de frecuencia ³ N = 556 (%)
Vómitos	14 (7)	20 (10)	13 (13,1)	7 (6,9)	0	0	0	0	78 (14)	Muy frecuente
Diarrea	35 (17,5)	56 (27,9)	28 (28,3)	28 (27,5)	0	2 (1)	0	2 (2)	115 (20,7)	Muy frecuente
Náuseas	19 (9,5)	40 (19,9)	21 (21,2)	19 (18,6)	0	0	0	0	93 (16,7)	Muy frecuente
Dolor abdominal ¹³	31 (15,5)	20 (10)	6 (6,1)	14 (13,7)	1 (0,5)	1 (0,5)	0	1 (1)	110 (19,8)	Muy frecuente
Estreñimiento	20 (10)	18 (9)	4 (4)	14 (13,7)	0	1 (0,5)	0	1 (1)	63 (11,3)	Muy frecuente
Pancreatitis ¹⁴	2 (1)	2 (1)	2 (2)	0	2 (1)	1 (0,5)	1 (1)	0	11 (2)	Frecuente
Trastornos hepatobiliares										
Enzima hepática elevada ¹⁵	22 (11)	34 (16,9)	9 (9,1)	25 (24,5)	4 (2)	10 (5)	2 (2)	8 (7,8)	82 (14,7)	Muy frecuente
Bilirrubina en sangre elevada ¹⁶	10 (5)	15 (7,5)	2 (2)	13 (12,7)	0	1 (0,5)	1 (1)	0	28 (5)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo										
Erupción ¹⁷	32 (16)	40 (19,9)	13 (13,1)	27 (26,5)	0	4 (2)	2 (2)	2 (2)	109 (19,6)	Muy frecuente
Prurito	19 (9,5)	9 (4,5)	4 (4)	5 (4,9)	0	0	0	0	64 (11,5)	Muy frecuente
Urticaria	6 (3)	5 (2,5)	0	5 (4,9)	0	0	0	0	19 (3,4)	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo										
Dolor musculoesquelético ¹⁸	54 (27)	66 (32,8)	32 (32,3)	34 (33,3)	2 (1)	1 (0,5)	1 (1)	0	191 (34,4)	Muy frecuente
Artralgia	26 (13)	19 (9,5)	10 (10,1)	9 (8,8)	4 (2)	1 (0,5)	1 (1)	0	115 (20,7)	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración										
Cansancio ¹⁹	38 (19)	44 (21,9)	23 (23,2)	21 (20,6)	2 (1)	2 (1)	2 (2)	0	141 (25,4)	Muy frecuente

Reacciones adversas	Todos los grados				Grado ≥3				Todos los grados	
	Scemblix 80 mg, una vez al día (u.v.d.) N = 200, n (%)	ITC-SI ¹ 100-400 mg u.v.d. o dos veces al día (d.v.d.) N = 201, n (%)	Imatinib 400 mg, u.v.d. N = 99, n (%)	ITC 2G ¹ 100-400 mg u.v.d. o d.v.d. N = 102, n (%)	Scemblix 80 mg, u.v.d. ¹ N = 200, n (%)	ITC-SI ¹ 100-400 mg u.v.d. o d.v.d. N = 201, n (%)	Imatinib 400 mg, u.v.d. N = 99, n (%)	ITC 2G ¹ 100-400 mg u.v.d. o d.v.d. N = 102, n (%)	Scemblix población de seguridad ^{2,3} N = 556 (%)	Categoría de frecuencia ³ N = 556 (%)
Edema ²⁰	5 (2,5)	18 (9)	12 (12,1)	6 (5,9)	0	0	0	0	44 (7,9)	Frecuente
Fiebre ²¹	12 (6)	14 (7)	8 (8,1)	6 (5,9)	0	0	0	0	50 (9)	Frecuente
Exploraciones complementarias										
Creatina-fosfoquinasa elevada en sangre	11 (5,5)	15 (7,5)	6 (6,1)	9 (8,8)	5 (2,5)	3 (1,5)	0	3 (2,9)	24 (4,3)	Frecuente
Intervalo QT prolongado en el electrocardiograma	1 (0,5)	2 (1)	0	2 (2)	1 (0,5)	0	0	0	5 (0,9)	Infrecuente

¹ Los ITC seleccionados por el investigador (ITC-SI) incluyen imatinib (400 mg una vez al día) o ITC de segunda generación (2G), es decir, nilotinib (300 mg dos veces al día), dasatinib (100 mg una vez al día) o bosutinib (400 mg una vez al día). La mediana de duración de la exposición a los ITC-SI fue de 108,71 semanas (intervalo: de 1,3 a 150,1 semanas). La mediana de la duración de la exposición a los ITC 2G fue de 115,57 semanas (intervalo: de 1,3 a 150,1 semanas). La mediana de la exposición al imatinib fue de 100,29 semanas (intervalo: de 2,7 a 146 semanas).

² La mediana de la duración de la exposición a Scemblix fue de 123,29 semanas (intervalo: de 0,1 a 439 semanas).

³ Frecuencia basada en la población de seguridad (J12301, A2301 y X2101) para las reacciones de cualquier grado notificadas con Scemblix (N = 556).

Reacciones adversas	Todos los grados				Grado ≥3				Todos los grados	
	Scemblix 80 mg, una vez al día (u.v.d.) N = 200, n (%)	ITC-SI ¹ 100-400 mg u.v.d. o dos veces al día (d.v.d.) N = 201, n (%)	Imatinib 400 mg, u.v.d. N = 99, n (%)	ITC 2G ¹ 100-400 mg u.v.d. o d.v.d. N = 102, n (%)	Scemblix 80 mg, u.v.d. ¹ N = 200, n (%)	ITC-SI ¹ 100-400 mg u.v.d. o d.v.d. N = 201, n (%)	Imatinib 400 mg, u.v.d. N = 99, n (%)	ITC 2G ¹ 100-400 mg u.v.d. o d.v.d. N = 102, n (%)	Scemblix población de seguridad ^{2,3} N = 556 (%)	Categoría de frecuencia ³ N = 556 (%)

⁴ El término «infección de las vías respiratorias altas» incluye: infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, faringitis y rinitis;

⁵ el término «infección de las vías respiratorias bajas» incluye: neumonía, bronquitis y traqueobronquitis;

⁶ el término «trombocitopenia» incluye: trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido;

⁷ el término «neutropenia» incluye: neutropenia y recuento de neutrófilos disminuido;

⁸ el término «anemia» incluye: anemia y hemoglobina disminuida;

⁹ el término «hipotiroidismo» incluye: hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, tirotropina en sangre elevada, hipotiroidismo autoinmune e hipotiroidismo primario;

¹⁰ el término «dislipidemia» incluye: hipertrigliceridemia, colesterol en sangre elevado, hipercolesterolemia, triglicéridos en sangre elevados, hiperlipidemia y dislipidemia;

¹¹ el término «hipertensión arterial» incluye: hipertensión y tensión arterial aumentada;

¹² el término «enzimas pancreáticas elevadas» incluye: lipasa elevada, amilasa elevada e hiperlipasemia;

¹³ el término «dolor abdominal» incluye: dolor abdominal y dolor en la zona superior del abdomen;

¹⁴ el término «pancreatitis» incluye: pancreatitis y pancreatitis aguda;

¹⁵ el término «enzima hepática elevada» incluye: alanina-aminotransferasa elevada, aspartato-aminotransferasa elevada, γ-glutamyltransferasa elevada e hipertransaminasemia;

¹⁶ el término «bilirrubina en sangre elevada» incluye: bilirrubina en sangre elevada, bilirrubina conjugada elevada e hiperbilirrubinemia;

¹⁷ el término «erupción» incluye: erupción, erupción maculopapular y erupción pruriginosa;

¹⁸ el término «dolor musculoesquelético» incluye: dolor en una extremidad, dolor de espalda, mialgia, dolor óseo, dolor musculoesquelético, dolor de cuello, dolor torácico musculoesquelético y molestias musculoesqueléticas;

¹⁹ el término «cansancio» incluye: fatiga y astenia;

²⁰ el término «edema» incluye: edema y edema periférico;

²¹ el término «pirexia» incluye: pirexia y temperatura corporal elevada.

En el estudio ASCEMBL se produjo una anomalía en las pruebas de laboratorio consistente en la disminución de la concentración de fosfato en el 17,9% (cualquier grado) y en el 7,1% (grado 3 o 4) de los 156 pacientes que recibieron Scemblix en dosis de 40 mg dos veces al día.

En el estudio ASC4FIRST, se produjo una anomalía en las pruebas de laboratorio consistente en la disminución de los niveles de fosfato respecto de los intervalos normales en el 20,5% (todos los grados) de los 200 pacientes que recibieron Scemblix a una dosis de 80 mg una vez al día.

Tabla 7-2 Reacciones adversas observadas con Scemblix en pacientes con LMC Ph+ FC portadores de la mutación T315I (estudio X2101)

Reacciones adversas	Scemblix 200 mg d.v.d. N = 48, n (%) Todos los grados	Scemblix 200 mg d.v.d. N = 48, n (%) Grado ≥3
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías respiratorias altas ¹	6 (12,5)	0
Infección de las vías respiratorias bajas ²	4 (8,3)	2 (4,2)
Influenza (gripe)	1 (2,1)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Trombocitopenia ³	10 (20,8)	8 (16,7)
Neutropenia ⁴	8 (16,7)	6 (12,5)
Anemia ⁵	5 (10,4)	3 (6,3)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Dislipidemia ⁶	5 (10,4)	1 (2,1)
Apetito disminuido	2 (4,2)	0
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	10 (20,8)	1 (2,1)
Mareo	4 (8,3)	0
Trastornos oculares		
Visión borrosa	2 (4,2)	0
Ojo seco	3 (6,3)	0

Reacciones adversas	Scemblix 200 mg d.v.d. N = 48, n (%) Todos los grados	Scemblix 200 mg d.v.d. N = 48, n (%) Grado ≥3
Trastornos cardíacos		
Palpitaciones	2 (4,2)	0
Trastornos vasculares		
Hipertensión arterial ⁷	7 (14,6)	4 (8,3)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	11 (22,9)	0
Disnea	3 (6,3)	0
Dolor torácico no cardíaco	5 (10,4)	1 (2,1)
Derrame pleural	1 (2,1)	1 (2,1)
Trastornos gastrointestinales		
Enzimas pancreáticas elevadas ⁸	15 (31,3)	11 (22,9)
Náuseas	13 (27,1)	0
Diarrea	13 (27,1)	1 (2,1)
Vómitos	10 (20,8)	3 (6,3)
Dolor abdominal ⁹	7 (14,6)	3 (6,3)
Estreñimiento	6 (12,5)	0
Pancreatitis ¹⁰	1 (2,1)	0
Trastornos hepatobiliares		

Reacciones adversas	Scemblix 200 mg d.v.d. N = 48, n (%) Todos los grados	Scemblix 200 mg d.v.d. N = 48, n (%) Grado ≥3
Enzima hepática elevada ¹¹	12 (25)	5 (10,4)
Bilirrubina en sangre elevada ¹²	4 (8,3)	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ¹³	9 (18,8)	0
Prurito	6 (12,5)	0
Urticaria	1 (2,1)	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor musculoesquelético ¹⁴	21 (43,8)	1 (2,1)
Artralgia	10 (20,8)	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Cansancio ¹⁵	17 (35,4)	1 (2,1)
Edema ¹⁶	5 (10,4)	2 (4,2)
Fiebre ¹⁷	6 (12,5)	0
Exploraciones complementarias		
Creatina-fosfocinasa elevada en sangre	2 (4,2)	0

Reacciones adversas	Scemblix 200 mg d.v.d. N = 48, n (%) Todos los grados	Scemblix 200 mg d.v.d. N = 48, n (%) Grado ≥3
---------------------	--	--

¹ El término «infección de las vías respiratorias altas» incluye: infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, faringitis y rinitis;

² el término «infección de las vías respiratorias bajas» incluye: neumonía, bronquitis y traqueobronquitis;

³ el término «trombocitopenia» incluye: trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido;

⁴ el término «neutropenia» incluye: neutropenia y recuento de neutrófilos disminuido;

⁵ el término «anemia» incluye: anemia, hemoglobina disminuida y anemia normocítica.

⁶ el término «dislipidemia» incluye: hipertrigliceridemia, colesterol en sangre elevado, hipercolesterolemia, triglicéridos en sangre elevados, hiperlipidemia y dislipidemia;

⁷ el término «hipertensión arterial» incluye: hipertensión y tensión arterial aumentada;

⁸ el término «enzimas pancreáticas elevadas» incluye: lipasa elevada, amilasa elevada e hiperlipasemia;

⁹ el término «dolor abdominal» incluye: dolor abdominal y dolor en la zona superior del abdomen;

¹⁰ el término «pancreatitis» incluye: pancreatitis y pancreatitis aguda;

¹¹ el término «enzima hepática elevada» incluye: alanina-aminotransferasa elevada, aspartato-aminotransferasa elevada, γ-glutamilttransferasa elevada, transaminasa elevada e hipertransaminasemia;

¹² el término «bilirrubina en sangre elevada» incluye: bilirrubina en sangre elevada, bilirrubina conjugada elevada e hiperbilirrubinemia;

¹³ el término «erupción» incluye: erupción, erupción maculopapular y erupción pruriginosa;

¹⁴ el término «dolor musculoesquelético» incluye: dolor en una extremidad, dolor de espalda, mialgia, dolor óseo, dolor musculoesquelético, dolor de cuello, dolor torácico musculoesquelético y molestias musculoesqueléticas;

¹⁵ el término «cansancio» incluye: fatiga y astenia;

¹⁶ el término «edema» incluye: edema y edema periférico;

¹⁷ el término «pirexia» incluye: pirexia y temperatura corporal elevada.

En el estudio X2101 se produjo una anomalía en las pruebas de laboratorio consistente en la disminución de la concentración de fosfato en el 47,9% (cualquier grado) y en el 8,3% (grado 3 o 4) de los 48 pacientes que recibieron Scemblix en dosis de 200 mg dos veces al día.

Descripción de reacciones adversas de interés

Mielosupresión

Se produjo trombocitopenia en 156 de los 556 (28,1%) pacientes que recibieron Scemblix; esta reacción fue de grado 3 en 39 (7%) y pacientes y de grado 4 en 53 (9,5%) pacientes. Entre los pacientes con trombocitopenia de grado ≥3, la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de la reacción fue de 6 semanas (intervalo: de 0,14 a 64,14 semanas) y la mediana de duración de cualquier reacción fue de

1,57 semanas (IC del 95%: de 1,14 a 2 semanas). Se suspendió definitivamente el tratamiento con Scemblix en 11 (2%) pacientes, mientras que se interrumpió de manera temporal en 70 (12,6%) pacientes por trombocitopenia.

Se produjo neutropenia en 121 de los 556 (21,8%) pacientes que recibieron Scemblix; esta reacción fue de grado 3 en 42 pacientes (7,6%) y de grado 4 en 35 (6,3%). Entre los pacientes con neutropenia de grado ≥ 3 , la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de la reacción fue de 7,14 semanas (intervalo: de 0,14 a 180,14 semanas) y la mediana de duración de cualquier reacción fue de 1,86 semanas (IC del 95%: de 1,29 a 2 semanas). Se suspendió definitivamente el tratamiento con Scemblix en 7 (1,3%) pacientes, mientras que se interrumpió de manera temporal en 52 (9,4%) pacientes a causa de la neutropenia.

Se produjo anemia en 72 de los 556 (12,9%) pacientes que recibieron Scemblix, y 23 (4,1%) de estos pacientes presentaron una reacción de grado 3. Entre los pacientes con anemia de grado ≥ 3 , la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de la reacción fue de 24,14 semanas (intervalo: de 0,14 a 207 semanas) y la mediana de duración de cualquier reacción fue de 0,86 semanas (IC del 95%: de 0,29 a 1,71 semanas). Se interrumpió de manera temporal el tratamiento con Scemblix en 3 (0,5%) pacientes a causa de la anemia.

8 Interacciones

Sustancias que pueden reducir la concentración plasmática de asciminib

Inductores potentes del CYP3A4

La administración conjunta de un inductor potente del CYP3A4 (rifampicina) redujo el $AUC_{0-\infty}$ de asciminib en un 14,9% y aumentó la C_{\max} de asciminib en un 9% en sujetos sanos que recibieron una dosis única de 40 mg de Scemblix.

La administración conjunta de un inductor potente del CYP3A4 (fenitoína) redujo el $AUC_{0-\infty}$ y la C_{\max} de asciminib en un 34% y un 22%, respectivamente, en sujetos sanos tratados con una dosis única de 200 mg de Scemblix.

Se debe tener precaución durante la administración conjunta de Scemblix en todas las dosis recomendadas e inductores potentes del CYP3A4, como la carbamazepina, el fenobarbital, la fenitoína o la hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*), entre otros. No es preciso ajustar la dosis de Scemblix.

Sustancias cuyas concentraciones plasmáticas pueden resultar alteradas por el asciminib

Sustratos del CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico

La administración conjunta de asciminib y un sustrato del CYP3A4 (midazolam) aumentó el $AUC_{0-\infty}$ y la $C_{\text{máx}}$ de midazolam en un 28% y un 11%, respectivamente, en sujetos sanos que recibieron 40 mg de Scemblix dos veces al día.

Los modelos FCF predijeron que la administración conjunta de asciminib en dosis de 80 mg una vez al día aumentaría el $AUC_{0-\infty}$ y la $C_{\text{máx}}$ de midazolam en un 24% y un 17%, respectivamente.

Se debe tener precaución durante la administración conjunta de Scemblix en todas las dosis recomendadas y sustratos del CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico, como el fentanilo, el alfentanilo, la dihidroergotamina o la ergotamina, entre otros (véase el apartado 11 Farmacología clínica). No es preciso ajustar la dosis de Scemblix.

Sustratos del CYP2C9

La administración conjunta de asciminib con un sustrato del CYP2C9 (warfarina) aumentó el $AUC_{0-\infty}$ y la $C_{\text{máx}}$ de S-warfarina en un 41% y un 8%, respectivamente, en sujetos sanos que recibieron 40 mg de Scemblix dos veces al día.

Los modelos FCF predicen que la administración conjunta de asciminib en dosis de 80 mg una vez al día aumentaría el $AUC_{0-\infty}$ y la $C_{\text{máx}}$ de S-warfarina en un 52% y un 4%.

Se debe tener precaución durante la administración conjunta de Scemblix a una dosis diaria total de 80 mg y sustratos del CYP2C9 con un estrecho margen terapéutico, como la fenitoína o la warfarina, entre otros (véase el apartado 11 Farmacología clínica). No es preciso ajustar la dosis de Scemblix.

Sustratos del OATP1B o de la BCRP

La administración conjunta de asciminib en dosis de 80 mg una vez al día con un sustrato del OATP1B, el CYP3A4 y la gpP (atorvastatina) aumentó el $AUC_{0-\infty}$ y la $C_{\text{máx}}$ de la atorvastatina en un 14% y un 24%, respectivamente, en sujetos sanos. Es improbable que se produzcan interacciones de interés clínico entre Scemblix a todas las dosis recomendadas y los sustratos del OATP1B.

Los modelos FCF predicen que la administración conjunta de asciminib en dosis de 40 mg dos veces al día y de 80 mg una vez al día con un sustrato de la BCRP (sulfasalazina) aumentaría la $C_{\text{máx}}$ de la sulfasalazina en un 334% y un 342%, y el $AUC_{0-\infty}$ en un 333% y un 340%, respectivamente.

Los modelos FCF predicen que la administración conjunta de asciminib en dosis de 40 mg dos veces al día y de 80 mg una vez al día con un sustrato de la BCRP y del OATP1B (rosuvastatina) aumentaría la $C_{\text{máx}}$ de la rosuvastatina en un 453% y un 530%, y el $AUC_{0-\infty}$ en un 190% y un 202%, respectivamente.

Se debe tener precaución durante la administración concomitante de Scemblix en todas las dosis recomendadas con sustratos de la BCRP, incluidos, entre otros, la sulfasalazina, el metotrexato, y rosuvastatina. Considérense las reducciones de la dosis de los sustratos BCRP, según lo recomendado en su información para la prescripción.

Se debe evitar la administración conjunta de Scemblix en todas las dosis recomendadas con rosuvastatina y se deben considerar estatinas alternativas. Si no pudiera evitarse la administración conjunta, se reducirá la dosis de rosuvastatina, según lo recomendado en su información para la prescripción (véase el apartado 11 Farmacología clínica).

Sustratos de la gpP de estrecho margen terapéutico

Los modelos FCF predicen que la administración conjunta de asciminib en dosis de 40 mg dos veces al día y de 80 mg una vez al día con un sustrato de la glicoproteína P (digoxina) aumentaría la $C_{\text{máx}}$ de la digoxina en un 30% y un 38%, y el $AUC_{0-\infty}$ en un 20% y un 22%, respectivamente.

Se debe tener precaución durante la administración conjunta de Scemblix en todas las dosis recomendadas y sustratos de la glicoproteína P con un estrecho margen terapéutico, como la digoxina, el dabigatrán y la colquicina, entre otros.

Sustancias que prolongan el intervalo QT

Se debe tener precaución durante la administración conjunta de Scemblix a una dosis diaria total de 80 mg y medicamentos con riesgo conocido de provocar taquicardia helicoidal, como el bepridil, la cloroquina, la claritromicina, la halofantrina, el haloperidol, la metadona, el moxifloxacino o la pimozida, entre otros (véase el apartado 11 Farmacología clínica).

Interacciones con alimentos

La biodisponibilidad del asciminib disminuye con la ingesta de alimentos (véanse los apartados 4 Posología y administración y 11 Farmacología clínica).

9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

9.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

De acuerdo con los resultados de los estudios realizados en animales, Scemblix puede causar daños fetales si se administra a embarazadas. No se han realizado estudios comparativos adecuados en embarazadas que fundamenten el riesgo asociado al producto.

Los estudios sobre reproducción animal realizados con ratas y conejas gestantes demostraron que la administración oral de asciminib durante la organogénesis inducía embriotoxicidad, fetotoxicidad y teratogenia.

Se debe 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 (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Datos

Datos en animales

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

Las ratas gestantes no toleraron el asciminib en dosis de 600 mg/kg/d, lo que condujo al sacrificio anticipado de este grupo de dosis. No se observaron indicios de muerte embriofetal relacionada con el asciminib en dosis de hasta 150 mg/kg/d. Se observó un aumento del peso fetal relacionado con las dosis de 25 y 150 mg/kg/d. Se observaron variaciones fetales en el aparato urinario y en el esqueleto (cráneo, columna vertebral y costillas), indicativas de cambios en la velocidad de desarrollo, principalmente con la dosis de 150 mg/kg/d. Con la dosis de 150 mg/kg/d también se observó un ligero aumento de la tasa de malformaciones (anasarca y malformaciones cardíacas) y algunas variantes viscerales indicativas de efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal. La dosis máxima sin efecto observado (NOAEL) fue de 150 mg/kg/d para las madres y de 25 mg/kg/d para los fetos. Con la NOAEL fetal de 25 mg/kg/d, la exposición (AUC) 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.

La dosis de 300 mg/kg/d produjo morbilidad en las conejas gestantes y dio lugar al sacrificio anticipado de ese grupo de dosis. Con la dosis de 50 mg/kg/d se observó un aumento de la incidencia de resorciones, indicativas de mortalidad embriofetal, y una incidencia baja de malformaciones cardíacas, indicativas de teratogenia. No se observaron efectos sobre el crecimiento fetal. La NOAEL fue de 50 mg/kg/d para las madres y de 15 mg/kg/d para los fetos. Con la NOAEL fetal de 15 mg/kg/d, la exposición (AUC) 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.

9.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

Se desconoce si el asciminib pasa a la leche humana tras la administración de Scemblix. No hay datos acerca de los efectos del asciminib en lactantes amamantados ni en la producción de leche.

Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes amamantados, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Scemblix y hasta al menos 3 días después de la última dosis.

9.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear

Prueba del embarazo

Se hará una prueba de embarazo a las mujeres con capacidad de procrear antes de empezar el tratamiento con Scemblix.

Anticoncepción

Las mujeres sexualmente activas y con capacidad de procrear deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz (con una tasa de embarazos inferior al 1%) durante el tratamiento con Scemblix y hasta al menos 3 días después de la última dosis.

Infertilidad

No hay datos acerca del efecto de Scemblix en la fertilidad humana.

En el estudio de fecundidad en ratas, el asciminib no afectó la función reproductora de las ratas de ambos sexos. Se observó un pequeño efecto en la motilidad y el número de los espermatozoides con dosis de 200 mg/kg/d, con valores probables de exposición (AUC) 19 y 13 veces mayores que los alcanzados en los pacientes con las dosis de 40 mg dos veces al día, y 80 mg una vez al día respectivamente.

10 Sobredosis

La experiencia respecto a sobredosis de Scemblix es escasa. En los estudios clínicos, Scemblix se ha administrado en dosis de hasta 280 mg dos veces al día, sin que se observasen indicios de aumento de la toxicidad. En caso de sospecha de sobredosis, deberán instaurarse medidas generales de apoyo y sintomáticas.

11 Farmacología clínica

Grupo farmacoterapéutico, ATC

Grupo farmacéutico: Agente antineoplásico, inhibidor de proteína-cinasas. Código ATC: L01EA06.

Mecanismo de acción

El asciminib es un potente inhibidor de la tirosina-cinasa ABL/BCR-ABL1 que se administra por vía oral. El asciminib inhibe la actividad cinasa de ABL1 de la proteína de fusión BCR-ABL1, ya que se dirige específicamente al sitio miristoílico de ABL.

Farmacodinámica

In vitro, el asciminib inhibe la actividad tirosina-cinasa de ABL1 con unos valores medios de CI_{50} por debajo de 3 nanomolar. En células cancerosas derivadas de pacientes, el asciminib inhibe específicamente la proliferación de las células portadoras de BCR-ABL1 con unos valores de CI_{50} comprendidos entre 1 y 25 nanomolar. En células que expresan la forma normal de ABL1, el asciminib inhibe la proliferación celular con unos valores medios de CI_{50} de $0,61 \pm 0,21$ nanomolar.

En modelos murinos de xenoinjerto de LMC, el asciminib inhibió de forma dependiente de la dosis la proliferación de tumores portadores de la forma normal de ABL1, observándose regresión tumoral con dosis por encima de 7,5 mg/kg dos veces al día.

Electrofisiología cardíaca

El tratamiento con Scemblix se asocia a una prolongación del intervalo QT relacionada con la exposición. La correlación entre la concentración de asciminib y la máxima variación media estimada con respecto al inicio del intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia ($\Delta QTcF$) se evaluó en 239 pacientes con LMC Ph+ o leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+ que recibieron Scemblix en dosis comprendidas entre 10 y 280 mg dos veces al día y entre 80 y 200 mg una vez al día. La $\Delta QTcF$ media estimada fue de 3,35 ms (límite superior del IC del 90%: 4,43 ms) para la administración de Scemblix en dosis de 40 mg dos veces al día, de 3,64 ms (límite superior del IC del 90%: 4,68 ms) para la dosis de 80 mg una vez al día.

Farmacocinética

Absorción

El asciminib se absorbe rápidamente, alcanzándose la mediana de la concentración plasmática máxima ($T_{m\acute{a}x}$) entre 2 y 3 horas después de la administración oral, con independencia de la dosis. La media geométrica (geoCV%) de la $C_{m\acute{a}x}$ en el estado de equilibrio es de 1781 ng/ml

(23%) y 793 ng/ml (49%) tras la administración de Scemblix en dosis de 80 mg una vez al día y 40 mg dos veces al día, respectivamente. La media geométrica (geoCV%) del AUC_{τ} es de 5262 ng·h/ml (48%) tras la administración de Scemblix a la dosis de 40 mg dos veces al día.

Los modelos FCF predicen que la absorción del asciminib es de aproximadamente el 100%, mientras que su biodisponibilidad es de alrededor del 73%.

La biodisponibilidad del asciminib podría verse reducida por la administración conjunta por vía oral de medicamentos que contienen hidroxipropil- β -ciclodextrina como excipiente. La administración conjunta de dosis múltiples de itraconazol en solución oral con un total de 8 g de hidroxipropil- β -ciclodextrina por dosis y una dosis de 40 mg de asciminib redujo el $AUC_{0-\infty}$ de asciminib en un 40,2% en sujetos sanos.

Efecto de los alimentos

La ingesta de alimentos reduce la biodisponibilidad del asciminib, de manera que una comida rica en grasas tiene mayor efecto sobre la farmacocinética del asciminib que una comida baja en grasas. El AUC de asciminib se ve reducida en un 62,3% con una comida rica en grasas y en un 30% con una comida baja en grasas en comparación con la ingesta en ayunas, con independencia de la dosis (véanse los apartados 4 Posología y administración y 8 Interacciones).

Distribución

El volumen de distribución aparente del asciminib en el estado de equilibrio es de 111 l, de acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional. El asciminib se distribuye principalmente en el plasma, con un cociente sangre/plasma medio de 0,58, independientemente de la dosis. El asciminib presenta un índice de unión a proteínas plasmáticas del 97,3%, independientemente de la dosis.

Biotransformación y metabolismo

El asciminib se metaboliza principalmente a través de oxidación mediada por el CYP3A4 (36%) y glucuronidación mediada por UGT2B7 y UGT2B17 (13,3% y 7,8%, respectivamente). Los modelos FCF predicen que la secreción biliar de asciminib a través de la BCRP explica el 31,1% de su depuración sistémica total. El asciminib es el principal componente circulante en el plasma (92,7% de la dosis administrada).

Eliminación

El asciminib se elimina principalmente por excreción fecal, con una contribución secundaria de la vía renal. El 80% y el 11% 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 [14 C]. La eliminación fecal de asciminib inalterado corresponde al 56,7% de la dosis administrada.

La depuración total (Cl/F) después de la administración oral de asciminib es de 6,31 l/h, de acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional. La vida media de acumulación ($T_{1/2}$) del asciminib es de 5,2 horas con una dosis diaria total de 80 mg.

Linealidad o no linealidad

El asciminib muestra un ligero aumento desproporcionado de la exposición en el estado de equilibrio (AUC y $C_{\text{máx}}$) en el intervalo de dosis de 10 a 200 mg administrados una o dos veces al día.

La media geométrica del índice de acumulación promedio es de aproximadamente el doble, independientemente de la dosis. Las condiciones del estado de equilibrio se alcanzan a los 3 días con la dosis de 40 mg dos veces al día.

Evaluación *in vitro* de la capacidad de interacción del fármaco

Enzimas CYP450 y UGT

In vitro, el asciminib inhibe de forma reversible las enzimas CYP3A4/5, CYP2C9 y la UGT1A1 a las concentraciones plasmáticas alcanzadas con una dosis diaria total de 80 mg.

Transportadores

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 con unos valores de K_i de 24,3, 21,7, 2,46, 1,92 y 3,41 micromolar, respectivamente. Los modelos FCF indican que el asciminib aumenta la exposición a los sustratos de la gpP y la BCRP (véase el apartado 8 Interacciones).

Múltiples vías

El asciminib se metaboliza por varias vías, entre las que se incluyen la del CYP3A4, la de la UGT2B7 y UGT2B17, así como por la secreción biliar mediada por el transportador BCRP.

Los medicamentos que inhiben o inducen múltiples vías podrían alterar la exposición a Scemblix.

El asciminib inhibe varias vías, como la de CYP3A4, CYP2C9, ~~OATP1B~~, y la de la gpP y la BCRP. Scemblix puede aumentar la exposición a los medicamentos que son sustratos de estas vías (véase el apartado 8 Interacciones).

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Entre los 556 pacientes que recibieron Scemblix en los estudios ASC4FIRST, ASCSEMBL y X2101, 130 (23,4%) eran mayores de 65 años y 31 (5,6%) 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.

Sexo biológico, raza y peso corporal

La exposición sistémica al asciminib no se ve afectada por el sexo biológico, la raza ni el peso corporal en un grado clínicamente trascendente.

Disfunción renal

Se ha llevado a cabo un estudio específico sobre disfunción renal en el que participaron 6 sujetos con función renal normal (filtración glomerular absoluta [FGa] ≥ 90 ml/min) y 8 sujetos con disfunción renal severa que no precisaban diálisis (FGa de 15 a < 30 ml/min). El $AUC_{0-\infty}$ y la $C_{\text{máx}}$ del asciminib se ven aumentadas en un 56% y un 8%, respectivamente, en los sujetos con disfunción renal severa en comparación con los sujetos con función renal normal tras la administración por vía oral de una dosis única de 40 mg de Scemblix (véase el apartado 4 Posología y administración).

Los modelos de farmacocinética poblacional indican un aumento del 11,5% de la mediana del AUC_{0-24h} del asciminib en el estado de equilibrio en los sujetos con disfunción renal de leve a moderada, en comparación con los sujetos con función renal normal.

Disfunción hepática

Se ha llevado a cabo un estudio específico sobre disfunción hepática en el que participaron 8 sujetos con función hepática normal, 8 sujetos con disfunción hepática leve (puntuación de Child-Pugh A de 5 a 6), 8 sujetos con disfunción hepática moderada (puntuación de Child-Pugh B de 7 a 9) y 8 sujetos con disfunción hepática severa (puntuación de Child-Pugh C de 10 a 15). El $AUC_{0-\infty}$ del asciminib se ve aumentada en un 22%, un 3% y un 66% en los sujetos con disfunción hepática leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con los sujetos con función hepática normal tras la administración por vía oral de una dosis única de 40 mg de Scemblix (véase el apartado 4 Posología y administración).

12 Estudios clínicos

LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada

La eficacia clínica y la seguridad de Scemblix en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica con positividad para el cromosoma Filadelfia (LMC Ph+) en fase crónica (FC) recién diagnosticada se demostró en el estudio ASC4FIRST de fase III multicéntrico, aleatorizado, comparativo con tratamiento activo y sin enmascaramiento.

En este estudio, se aleatorizó a 405 pacientes en una proporción 1:1 para recibir Scemblix o inhibidores de la tirosina-cinasa seleccionados por el investigador (ITC-SI). Antes de la aleatorización, el investigador seleccionó el ITC (imatinib o ITC de segunda generación [2G]) que se utilizaría en caso de aleatorización al grupo de comparación, basándose en las características de los pacientes y las enfermedades concomitantes. Los pacientes se estratificaron según el grupo de riesgo de supervivencia a largo plazo (ELTS) de EUTOS (bajo, intermedio, alto) y la selección previa a la aleatorización de ITC (estrato de imatinib o ITC 2G). Los pacientes recibieron Scemblix o ITC-SI y continuaron el tratamiento hasta la aparición de una toxicidad inaceptable o el fracaso del tratamiento.

El 36,8% de los pacientes eran mujeres y el 63,2% eran hombres; la mediana de edad era de 51 años (intervalo: de 18 a 86 años). De los 405 pacientes, el 23,5% tenían 65 años o más, mientras que el 6,2% tenían 75 años o más. Los pacientes eran de raza blanca (53,8%), asiáticos (44,4%), negros (1%) y el 0,7%, de raza desconocida. Las características demográficas en los estratos del imatinib ($N = 203$) y de los ITC 2G ($N = 202$) fueron las siguientes:

- Mediana de edad: 55 años y 43 años, respectivamente;
- Grupo de alto riesgo de ELTS: 8,4% y 13,9%, respectivamente;
- Grupo de alto riesgo de enfermedad cardiovascular de Framingham: 35,5% y 17,8%, respectivamente.

Las características demográficas estaban equilibradas entre los grupos de Scemblix e ITC-SI, así como entre los dos grupos dentro de los estratos de imatinib e ITC 2G.

De los 405 pacientes, 200 recibieron Scemblix y 201 recibieron ITC-SI. De los 201 pacientes que recibieron 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 26,63 meses (intervalo: de 0,16 a 35,58 meses) en los pacientes que recibieron Scemblix y de 25 meses (intervalo: de 0,3 a 34,53 meses) en los que recibieron ITC-SI. A las 48 96 semanas, el 81,6% de los pacientes tratados con Scemblix y el 80,6% de los pacientes tratados con ITC-SI seguían recibiendo tratamiento.

El estudio tuvo varios objetivos principales que evaluaron la tasa de respuesta molecular significativa (RMS) a las 48 semanas. Un objetivo principal evaluó Scemblix en comparación con los ITC-SI. El otro objetivo principal evaluó Scemblix en comparación con los ITC-SI, dentro del estrato de imatinib. El objetivo secundario clave evaluó la RMS a las 96 semanas, comparando Scemblix con los ITC-SI y con los ITC-SI dentro del estrato de imatinib. Los objetivos secundarios evaluaron la RMS a las 48 y a las 96 semanas, comparando Scemblix con los ITC-SI, dentro del estrato de ITC 2G

Los principales resultados de eficacia del estudio ASC4FIRST se resumen en la Tabla 12-1.

Tabla 12-1 Resultados de eficacia en pacientes con LMC Ph+ FC recién diagnosticada (ASC4FIRST)

Scemblix 80 mg una vez al día		ITC-SI ¹ 100-400 mg una o dos veces al día			Diferencia (IC del 95%) ²	Valor de <i>p</i>
		Todos los pacientes (<i>N</i> = 204)	Estrato de imatinib (<i>N</i> = 102)	Estrato de ITC 2G (<i>N</i> = 102)		
Tasa de RMS, % (IC del 95%) a las 48 semanas						
Todos los pacientes (<i>N</i> = 201)	67,66 (60,72; 74,07)	49,02 (41,97; 56,10)			18,88 (9,59; 28,17)	<0,001 ³
Estrato de imatinib (<i>N</i> = 101)	69,31 (59,34; 78,10)		40,2 (30,61; 50,37)		29,55 (16,91; 42,18)	<0,001 ⁴
ITC 2G (<i>N</i> = 100)	66 (55,85; 75,18)			57,84 (47,66; 67,56)	8,17 (−5,14; 21,47)	
Tasa de RMS, % (IC del 95%) a las 96 semanas						
Todos los pacientes (<i>N</i> = 201)	74,13 (67,50; 80,03)	51,96 (44,87; 58,99)			22,42 (13,55; 31,29)	<0,001 ³
Estrato de imatinib (<i>N</i> = 101)	76,24 (66,74; 84,14)		47,06 (37,10; 57,20)		29,68 (17,57; 41,79)	<0,001 ⁴
ITC 2G (<i>N</i> = 100)	72 (62,13; 80,52)			56,86 (46,68; 66,63)	15,14 (2,32; 27,95)	

Scemblix 80 mg una vez al día	ITC-SI ¹ 100-400 mg una o dos veces al día			Diferencia (IC del 95%) ²	Valor de p
	Todos los pacientes (N = 204)	Estrato de imatinib (N = 102)	Estrato de ITC 2G (N = 102)		
Tasa de RMS, % (IC del 95%) a las 48 semanas					
Abreviaturas: RMS, respuesta molecular significativa (BCR: ABL1 ^{SI} ≤0,1%); ITC-SI, inhibidores de tirosina-cinasas seleccionados por el investigador; ITC 2G, inhibidores de tirosina-cinasas de segunda generación; ITC-AA, ITC seleccionado antes de la aleatorización.					
¹ Los ITC-SI incluyen el imatinib (400 mg una vez al día) y los ITC-2G, es decir, el nilotinib (300 mg dos veces al día), el dasatinib (100 mg una vez al día) o el bosutinib (400 mg una vez al día).					
² Calculado utilizando una diferencia de riesgo frecuente estratificada por ITC-AA y grupos de riesgo de ELTS al inicio.					
³ Valor de p ajustado usando una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel unilateral estratificada por ITC-AA y grupos de riesgo de ELTS al inicio.					
⁴ Valor de p ajustado usando una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel unilateral estratificada por grupos de riesgo de ELTS al inicio.					

La tasa de RMS prevista a las 48 semanas para la dosis de 40 mg de Scemblix dos veces al día es comparable a la tasa de RMS a las 48 semanas observada en el estudio ASC4FIRST con la dosis de 80 mg de Scemblix una vez al día, de acuerdo con el análisis de exposición y respuesta.

La mediana del tiempo hasta la RMS en los pacientes tratados con Scemblix, ITC-SI, ITC-SI dentro del estrato de imatinib e ITC-SI dentro del estrato de ITC 2G fue de 24,3 semanas (IC del 95%: de 24,1 a 24,6 semanas), 36,4 semanas (IC del 95%: de 36,1 a 48,6 semanas), 48,6 semanas (IC del 95%: de 36,1 a 60 semanas) y 36,1 semanas (IC del 95%: de 24,4 a 48,1 semanas), respectivamente.

Las tasas de RMS a las 96 semanas por grupo de riesgo de ELTS en los pacientes tratados con Scemblix, ITC-SI, ITC-SI en el estrato de imatinib e ITC-SI en el estrato de ITC 2G fueron del 80,3%, 64,8%, 62,5% y 67,2% para el riesgo bajo, respectivamente; del 66,1%, 35,1%, 23,3% y 48,2% para el riesgo intermedio, respectivamente; y del 60,9%, 22,7%, 12,5% y 28,6% para el riesgo alto, respectivamente.

A las 48 y 96 semanas, la RM4 alcanzada por los pacientes tratados con Scemblix, ITC-SI, ITC-SI en el estrato de imatinib e ITC-SI en el estrato de ITC 2G fue del 2,7%, 34,3%, 28,4% y 40,2%, respectivamente. A las 96 semanas, la RM4.5 alcanzada por los pacientes tratados con Scemblix, ITC-SI, ITC-SI dentro del estrato de imatinib e ITC-SI dentro del estrato de ITC 2G fue del 36,3%, 21,6%, 15,7% y 27,5%, respectivamente.

El cociente de riesgos instantáneos específico de la causa del tiempo transcurrido hasta la suspensión definitiva del tratamiento del estudio debido a eventos adversos (THDEA) en los pacientes tratados con Scemblix en comparación con los ITC 2G y los tratados con Scemblix en

comparación con imatinib es de 0,46 (IC del 95%: 0,215; 0,997) y 0,38 (IC del 95%: 0,178; 0,818), respectivamente. Scemblix reduce el riesgo de suspensión definitiva del tratamiento debido a EA en un 54% o un 62% en comparación con los ITC 2G o el imatinib, respectivamente.

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

La eficacia clínica y la seguridad de Scemblix en el tratamiento de pacientes con LMC Ph+ FC en previamente tratada con dos o más inhibidores de tirosina-cinasas se demostró en el estudio ASCEMBL de fase III multicéntrico, aleatorizado, comparativo con tratamiento activo y sin enmascaramiento.

En este estudio, un total de 233 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 y estratificados en función de su estado inicial en cuanto a la 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 del tratamiento.

El 51,5% de los pacientes con LMC Ph+ FC previamente tratada con dos o más ITC eran mujeres y el 48,5% eran hombres; la mediana de edad era de 52 años (intervalo: de 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 blanca (74,7%), asiáticos (14,2%) o de raza negra (4,3%). De los 233 pacientes, el 80,7% y el 18% tenían un estado funcional del ECOG (Grupo Oncológico Cooperativo del Este) de 0 o 1, respectivamente. El 48,1%, el 31,3%, el 14,6% 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 156 semanas (intervalo: de 0,1 a 256,3 semanas) en los pacientes que recibieron Scemblix y de 30,5 semanas (intervalo: de 1 a 239,3 semanas) en los que recibieron bosutinib.

El criterio de valoración principal del estudio fue la tasa de respuesta molecular significativa (RMS) a las 24 semanas y el criterio de valoración secundario clave fue la tasa de RMS a las 96 semanas. La RMS se define como una proporción de BCR-ABL1 $\leq 0,1\%$ en la escala internacional (EI). Los criterios de valoración secundarios fueron la respuesta citogenética completa (RCC) a las 24 y 96 semanas, definida como la ausencia de metafases en la médula ósea tras examinar un mínimo de 20 metafases.

Los principales resultados de eficacia del estudio ASCEMBL se resumen en la tabla 12-2.

Tabla 12-2 Resultados de eficacia en pacientes con LMC Ph+ FC previamente tratados con dos o más inhibidores de tirosina-cinasas (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	N = 157 25,48 (18,87; 33,04)	N = 76 13,16 (6,49; 22,87)	12,24 ¹ (2,19; 22,30)	0,029 ²
Tasa de RMS, % (IC del 95%) a las 96 semanas	37,58 (29,99; 45,65)	15,79 (8,43; 25,96)	21,74 ¹ (10,53; 32,95)	0,001 ²
Tasa de RCC, % (IC del 95%) a las 24 semanas	N = 103³ 40,78 (31,20; 50,9)	N = 62³ 24,19 (14,22; 36,74)	17,3 ¹ (3,62; 30,99)	0,019 ^{2,4}
Tasa de RCC, % (IC del 95%) a las 96 semanas	39,81 (30,29; 49,92)	16,13 (8,02; 27,67)	23,87 ¹ (10,3; 37,43)	0,001 ^{2,4}

¹Tras realizar el ajuste en función de la situación inicial respecto a la respuesta citogenética significativa.

²Prueba bilateral de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada en función de la situación inicial respecto a la respuesta citogenética significativa.

³El análisis de la RCC se basó en los pacientes que no se encontraban en RCC al inicio. ⁴Valor de p nominal.

La tasa de RMS prevista a las 24 semanas para la dosis de 80 mg de Scemblix una vez al día es comparable a la tasa de RMS a las 24 semanas observada en el estudio ASCEMBL con la dosis de 40 mg de Scemblix dos veces al día, de acuerdo con el análisis de exposición y respuesta.

En ASCEMBL, el 12,7% de los pacientes tratados con Scemblix y el 13,2% de los pacientes que recibieron bosutinib presentaban una o más mutaciones de BCR-ABL1 detectadas al inicio. Se observó una RMS a las 24 semanas en el 35,3% y el 24,8% de los pacientes con y sin mutación de BCR-ABL1 al inicio, respectivamente, que recibieron Scemblix. Se observó una RMS a las 24 semanas en el 25% y el 11,1% de los pacientes que recibieron bosutinib con y sin la mutación al inicio, respectivamente. La tasa de RMS a las 24 semanas en los pacientes en los que el tratamiento aleatorizado representaba la tercera, cuarta y quinta línea o posterior de ITC fue del 29,3%, el 25% y el 16,1% en los pacientes tratados con Scemblix y del 20%, el 13,8% y el 0% en los pacientes que recibieron bosutinib, respectivamente.

La tasa de RMS a las 48 semanas fue del 29,3% (IC del 95%: 22,32; 37,08) en los pacientes que recibieron Scemblix y del 13,2% (IC del 95%: 6,49; 22,87) en los pacientes que recibieron bosutinib.

La estimación de Kaplan-Meier de la proporción de pacientes que recibieron Scemblix y mantuvieron una RMS durante al menos 120 semanas fue del 97% (IC del 95%: 88,6; 99,2).

Pacientes con LMC Ph+ FC portadores de la mutación T315I

La eficacia clínica y la seguridad de Scemblix en el tratamiento de pacientes con LMC Ph+ FC portadores de la mutación T315I se evaluó en el estudio X2101 de fase I multicéntrico y sin enmascaramiento, el primero en seres humanos.

En este estudio, un total de 185 pacientes con LMC Ph+ FC sin ($N = 115$) o con ($N = 70$) la mutación T315I recibieron Scemblix en dosis comprendidas entre 10 y 200 mg dos veces al día o entre 80 y 200 mg una vez al día. De ellos, 48 pacientes con LMC Ph+ FC portadores de la mutación T315I recibieron Scemblix a la dosis de 200 mg dos veces al día. Los pacientes continuaron el tratamiento hasta la aparición de toxicidad inaceptable o el fracaso del tratamiento.

El 77,1% de los pacientes con LMC Ph+ FC portadores de la mutación T315I que recibieron Scemblix a la dosis de 200 mg dos veces al día eran hombres y el 22,9% eran mujeres, con una mediana de edad de 56,5 años (intervalo: de 26 a 86 años). De estos 48 pacientes, el 33,3% tenían 65 años o más, y el 8,3% tenían 75 años o más. Los pacientes eran de raza blanca (47,9%), asiáticos (25%) o de raza negra (2,1%). El 75% y el 25% de los pacientes presentaban un estado funcional del ECOG de 0 o 1, respectivamente. El 16,7%, el 31,3%, el 35,4%, el 14,6% y el 2,1% de los pacientes habían recibido 1, 2, 3, 4 y 5 o más líneas previas de tratamiento con ITC, respectivamente. La mediana de duración del tratamiento fue de 181,7 semanas (intervalo: de 2 a 312 semanas).

El 42,2% de los pacientes evaluables ($N = 45$) tratados con Scemblix alcanzaron una RMS a las 24 semanas (IC del 95%: 27,7; 57,8%).

El 48,9% de los pacientes evaluables ($N = 45$) tratados con Scemblix alcanzaron una RMS a las 96 semanas.

13 Datos sobre toxicidad preclínica

El asciminib ha sido objeto de estudios de seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas, carcinogenicidad, genotoxicidad, toxicidad para la función reproductora y fototoxicidad.

Seguridad farmacológica

En los estudios de seguridad farmacológica, el asciminib no tuvo ningún efecto en el sistema nervioso central ni en el aparato respiratorio de las ratas con dosis de hasta 600 mg/kg/d.

En un estudio *in vitro*, el asciminib inhibió los canales iónicos codificados por el gen humano homólogo del gen *eag* (éter a gogó) (hERG) con una CI_{50} de 11,4 micromolar. Este valor se traduce en un margen de seguridad clínica de al menos 200 veces o 100 veces mayor en comparación con la $C_{máx}$ de asciminib libre en pacientes que reciben las dosis de 40 mg dos veces al día o 80 mg una vez al día respectivamente.

Se observaron efectos cardiovasculares moderados (frecuencia cardíaca aumentada, presión arterial sistólica disminuida, presión arterial media disminuida y presión del pulso arterial disminuida) en estudios *in vivo* de seguridad cardíaca en perros. No se observó ninguna prolongación del QTc en perros con la exposición máxima a asciminib libre, correspondiente a 6,3 micromolar.

Toxicidad tras dosis repetidas

En los estudios de toxicidad tras dosis repetidas se identificaron el páncreas, el hígado, el sistema hematopoyético, las glándulas suprarrenales y el tubo digestivo como los órganos de actuación farmacológica del asciminib.

Se observaron efectos pancreáticos (amilasa y lipasa séricas elevadas, lesiones de las células acinares) en perros con valores de exposición (AUC) inferiores a los alcanzados en los pacientes que recibieron 40 mg dos veces al día o 80 mg una vez al día. Se observó una tendencia hacia la recuperación.

Se observaron elevaciones de las enzimas hepáticas o la bilirrubina en ratas, perros y macacos. Se observaron cambios histopatológicos hepáticos (hipertrofia de los hepatocitos centrolobulillares, ligera hiperplasia de las vías biliares, aumento de la necrosis de hepatocitos individuales e hipertrofia hepatocelular difusa) en ratas y macacos. Estos cambios se produjeron con valores de exposición (AUC) equivalentes (en las ratas) o entre 8 y 18 veces superiores (en los perros y macacos) a los alcanzados en los pacientes que recibieron 40 mg dos veces al día u 80 mg una vez al día, respectivamente. Estos cambios fueron totalmente reversibles.

Los efectos observados en el sistema hematopoyético (reducción de la masa eritrocitaria, aumento del pigmento en el bazo o la médula ósea y aumento de reticulocitos) fueron coherentes con una anemia hemolítica leve, regenerativa y extravascular en todas las especies. Estos cambios se produjeron con valores de exposición (AUC) equivalentes (en las ratas) o entre 10 y 14 veces superiores (en los perros y macacos) a los alcanzados en los pacientes que recibieron 40 mg dos veces al día u 80 mg una vez al día, respectivamente. Estos cambios fueron totalmente reversibles.

Se observó un grado mínimo de hipertrofia o hiperplasia de la mucosa (aumento del grosor de la mucosa con alargamiento frecuente de las vellosidades) en el duodeno de las ratas con valores de exposición (AUC) 30 o 22 veces mayores que los alcanzados en los pacientes que recibieron 40 mg dos veces al día o 80 mg una vez al día, respectivamente. Este cambio fue totalmente reversible.

Se observó un grado mínimo o leve de hipertrofia de las glándulas suprarrenales y una disminución entre leve y moderada de la vacuolización en la zona fascicular con valores de exposición (AUC) equivalentes (en los macacos) o entre 19 y 13 veces mayores (en las ratas) a los alcanzados en los pacientes que recibieron 40 mg dos veces al día u 80 mg una vez al día, respectivamente. Estos cambios fueron totalmente reversibles.

Carcinogenia y mutagenia

El asciminib carece de potencial mutágeno, clastógeno o aneugénico *in vitro* o *in vivo*.

En un estudio de carcinogenia en ratas de 2 años de duración, se observaron cambios proliferativos no neoplásicos consistentes en hiperplasia de las células de Sertoli ováricas en hembras con dosis iguales o superiores a 30 mg/kg/d. Se observaron tumores benignos de células de Sertoli en los ovarios de ratas hembra con la dosis más alta de 66 mg/kg/d. Las exposiciones según el AUC al asciminib en ratas hembra con la dosis de 66 mg/kg/d fueron por lo general 8 o 5 veces mayores que las alcanzadas en pacientes con la dosis de 40 mg dos veces al día o de 80 mg una vez al día, respectivamente. No se observaron signos neoplásicos o hiperplásicos asociados al asciminib en ratas macho con ningún nivel de dosis.

Actualmente se desconoce la pertinencia clínica de estos hallazgos.

Toxicidad para la función reproductora

Para obtener información sobre la toxicidad para la función reproductora, véase el apartado 9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear.

Fototoxicidad

En ratones, se han observado efectos fototóxicos dependientes de la dosis de asciminib a partir de 200 mg/kg/d. Con la NOAEL de 60 mg/kg/d, la exposición basada en la $C_{\text{máx}}$ en el plasma fue 15, o 6 veces mayor que la exposición en pacientes que recibieron 40 mg dos veces al día o 80 mg una vez al día respectivamente.

14 Información farmacéutica

Incompatibilidades

No procede.

Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Conservar en el envase original protegido de la humedad.

Scemblix debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños.

La información puede diferir en algunos países.

Tracking number: **2025-PSB/GLC-1477-s**

Apéndice 1:

Presentación de las reacciones adversas tomando como base la población de seguridad de Scemblix (N = 356), en respaldo de la indicación de 3L.

Reacciones adversas	Scemblix 40 mg d.v.d. ¹ N = 156, n (%) Todos los grados	Bosutinib 500 mg u.v.d. ² N = 76, n (%) Todos los grados	Scemblix 40 mg d.v.d. ¹ N = 156, n (%) Grado ≥3	Bosutinib 500 mg u.v.d. ² N = 76, n (%) Grado ≥3	Scemblix población de seguridad ³ N = 356 (%) Todos los grados	Categoría de frecuencia ³ N = 356 Todos los grados
Infecciones e infestaciones						
Infección de las vías respiratorias altas ⁴	42 (26,9)	7 (9,2)	1 (0,6)	0	105 (29,5)	Muy frecuente
Infección de las vías respiratorias bajas ⁵	6 (3,8)	3 (3,9)	1 (0,6)	0	28 (7,9)	Frecuente
Influenza (gripe)	5 (3,2)	2 (2,6)	0	0	17 (4,8)	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Trombocitopenia ⁶	46 (29,5)	16 (21,1)	35 (22,4)	7 (9,2)	100 (28,1)	Muy frecuente
Neutropenia ⁷	36 (23,1)	16 (21,1)	29 (18,6)	11 (14,5)	70 (19,7)	Muy frecuente
Anemia ⁸	16 (10,3)	7 (9,2)	2 (1,3)	3 (3,9)	47 (13,2)	Muy frecuente
Neutropenia febril	1 (0,6)	0	1 (0,6)	0	3 (0,8)	Infrecuente

Reacciones adversas	Scemblix 40 mg d.v.d. ¹ N = 156, n (%) Todos los grados	Bosutinib 500 mg u.v.d. ² N = 76, n (%) Todos los grados	Scemblix 40 mg d.v.d. ¹ N = 156, n (%) Grado ≥3	Bosutinib 500 mg u.v.d. ² N = 76, n (%) Grado ≥3	Scemblix población de seguridad ³ N = 356 (%) Todos los grados	Categoría de frecuencia ³ N = 356 Todos los grados
Trastornos del sistema inmunitario						
Hipersensibilidad	0	1 (1,3)	0	0	1 (0,3)	Infrecuente
Trastornos endocrinos						
Hipotiroidismo ⁹	2 (1,3)	1 (1,3)	0	0	5 (1,4)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Dislipidemia ¹⁰	9 (5,8)	2 (2,6)	4 (2,6)	0	41 (11,5)	Muy frecuente
Apetito disminuido	8 (5,1)	6 (7,9)	0	0	26 (7,3)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea	30 (19,2)	12 (15,8)	3 (1,9)	0	94 (26,4)	Muy frecuente
Mareo	14 (9,0)	2 (2,6)	0	0	53 (14,9)	Muy frecuente
Trastornos oculares						
Visión borrosa	4 (2,6)	0	0	0	18 (5,1)	Frecuente
Ojo seco	3 (1,9)	2 (2,6)	0	0	21 (5,9)	Frecuente
Trastornos cardíacos						
Palpitaciones	4 (2,6)	0	0	0	17 (4,8)	Frecuente
Trastornos vasculares						
Hipertensión arterial ¹¹	23 (14,7)	4 (5,3)	12 (7,7)	3 (3,9)	74 (20,8)	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Disnea	8 (5,1)	4 (5,3)	0	0	36 (10,1)	Muy frecuente
Tos	14 (9)	5 (6,6)	0	0	55 (15,4)	Muy frecuente

Reacciones adversas	Scemblix 40 mg d.v.d.¹ N = 156, n (%) Todos los grados	Bosutinib 500 mg u.v.d.² N = 76, n (%) Todos los grados	Scemblix 40 mg d.v.d.¹ N = 156, n (%) Grado ≥3	Bosutinib 500 mg u.v.d.² N = 76, n (%) Grado ≥3	Scemblix población de seguridad³ N = 356 (%) Todos los grados	Categoría de frecuencia³ N = 356 Todos los grados
Derrame pleural	2 (1,3)	4 (5,3)	0	3 (3,9)	20 (5,6)	Frecuente
Dolor torácico no cardíaco	9 (5,8)	1 (1,3)	2 (1,3)	0	32 (9)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales						
Enzimas pancreáticas elevadas ¹²	13 (8,3)	7 (9,2)	6 (3,8)	4 (5,3)	82 (23)	Muy frecuente
Vómitos	12 (7,7)	20 (26,3)	2 (1,3)	0	64 (18)	Muy frecuente
Diarrea	20 (12,8)	55 (72,4)	0	8 (10,5)	80 (22,5)	Muy frecuente
Náuseas	18 (11,5)	35 (46,1)	1 (0,6)	0	74 (20,8)	Muy frecuente
Dolor abdominal ¹³	20 (12,8)	17 (22,4)	1 (0,6)	2 (2,6)	79 (22,2)	Muy frecuente
Estreñimiento	8 (5,1)	4 (5,3)	0	0	43 (12,1)	Muy frecuente
Pancreatitis ¹⁴	0	0	0	0	9 (2,5)	Frecuente
Trastornos hepatobiliares						
Enzima hepática elevada ¹⁵	12 (7,7)	25 (32,9)	3 (1,9)	13 (17,1)	60 (16,9)	Muy frecuente
Bilirrubina en sangre elevada ¹⁶	5 (3,2)	1 (1,3)	0	0	18 (5,1)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Erupción ¹⁷	24 (15,4)	19 (25)	0	4 (5,3)	77 (21,6)	Muy frecuente
Prurito	8 (5,1)	5 (6,6)	0	1 (1,3)	45 (12,6)	Muy frecuente

Reacciones adversas	Scemblix 40 mg d.v.d. ¹ N = 156, n (%) Todos los grados	Bosutinib 500 mg u.v.d. ² N = 76, n (%) Todos los grados	Scemblix 40 mg d.v.d. ¹ N = 156, n (%) Grado ≥3	Bosutinib 500 mg u.v.d. ² N = 76, n (%) Grado ≥3	Scemblix población de seguridad ³ N = 356 (%) Todos los grados	Categoría de frecuencia ³ N = 356 Todos los grados
Urticaria	2 (1,3)	2 (2,6)	0	0	13 (3,7)	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor musculoesquelético ¹⁸	33 (21,2)	13 (17,1)	2 (1,3)	1 (1,3)	138 (38,8)	Muy frecuente
Artralgia	23 (14,7)	2 (2,6)	1 (0,6)	0	87 (24,4)	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
Cansancio ¹⁹	33 (21,2)	9 (11,8)	3 (1,9)	1 (1,3)	103 (28,9)	Muy frecuente
Edema ²⁰	13 (8,3)	2 (2,6)	0	0	39 (11)	Muy frecuente
Fiebre ²¹	6 (3,8)	7 (9,2)	2 (1,3)	1 (1,3)	38 (10,7)	Muy frecuente
Exploraciones complementarias						
Intervalo QT prolongado en el electrocardiograma	2 (1,3)	0	1 (0,6)	0	4 (1,1)	Frecuente
Creatina-fosfoquinasa elevada en sangre	4 (2,6)	3 (3,9)	3 (1,9)	1 (1,3)	13 (3,7)	Frecuente

¹ Mediana de duración de la exposición a Scemblix: 156 semanas (intervalo: de 0,1 a 256,3 semanas).

² Mediana de duración de la exposición al bosutinib: 30,5 semanas (intervalo: de 1 a 239,3 semanas).

³ Frecuencia basada en la población de seguridad (A2301 y X2101) para las reacciones de cualquier grado notificadas con Scemblix (N = 356).

⁴ El término «infección de las vías respiratorias altas» incluye: infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, faringitis y rinitis;

⁵ el término «infección de las vías respiratorias bajas» incluye: neumonía, bronquitis y traqueobronquitis;

⁶ el término «trombocitopenia» incluye: trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido;

⁷ el término «neutropenia» incluye: neutropenia y recuento de neutrófilos disminuido;

Reacciones adversas	Scemblix 40 mg d.v.d. ¹ N = 156, n (%) Todos los grados	Bosutinib 500 mg u.v.d. ² N = 76, n (%) Todos los grados	Scemblix 40 mg d.v.d. ¹ N = 156, n (%) Grado ≥3	Bosutinib 500 mg u.v.d. ² N = 76, n (%) Grado ≥3	Scemblix población de seguridad ³ N = 356 (%) Todos los grados	Categoría de frecuencia ³ N = 356 Todos los grados
------------------------	--	---	---	--	--	---

⁸ el término «anemia» incluye: anemia, hemoglobina disminuida y anemia normocítica.⁹ El término «hipotiroidismo» incluye: tirotopina en sangre elevada, hipotiroidismo;

¹⁰ el término «dislipidemia» incluye: hipertrigliceridemia, colesterol en sangre elevado, hipercolesterolemia, triglicéridos en sangre elevados, hiperlipidemia y dislipidemia;¹¹ el término «hipertensión arterial» incluye: hipertensión y tensión arterial aumentada;

¹² el término «enzimas pancreáticas elevadas» incluye: lipasa elevada, amilasa elevada e hiperlipasemia;¹³ el término «dolor abdominal» incluye: dolor abdominal y dolor en la zona superior del abdomen;

¹⁴ el término «pancreatitis» incluye: pancreatitis y pancreatitis aguda;

¹⁵ el término «enzima hepática elevada» incluye: alanina-aminotransferasa elevada, aspartato-aminotransferasa elevada, γ-glutamyltransferasa elevada, transaminasa elevada e hipertransaminasemia;

¹⁶ el término «bilirrubina en sangre elevada» incluye: bilirrubina en sangre elevada, bilirrubina conjugada elevada e hiperbilirrubinemia;

¹⁷ el término «erupción» incluye: erupción, erupción maculopapular y erupción pruriginosa; ¹⁸ el término «dolor musculoesquelético» incluye: dolor en una extremidad, dolor de espalda, mialgia, dolor óseo, dolor musculoesquelético, dolor de cuello, dolor torácico musculoesquelético y molestias musculoesqueléticas;

¹⁹ el término «cansancio» incluye: fatiga y astenia;²⁰ el término «edema» incluye: edema y edema periférico;

²¹ el término «pirexia» incluye: pirexia y temperatura corporal elevada.