

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA****I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA****SCEMBLIX®****II. DENOMINACIÓN GENÉRICA**

Asciminib

**III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN****FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido

**FORMULACIÓN**

Cada comprimido contiene:

Clorhidrato de asciminib equivalente a	20 mg	40 mg
de asciminib.		
Excipiente cbp	1 comprimido	1 comprimido

**IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS****SCEMBLIX®** está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- Leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia positivo (LMC Ph+) en fase crónica (FC) tratados previamente con dos o más inhibidores de tirosina-cinasas.
- LMC Ph+ en FC portadores de la mutación T315I.

**V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA****GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO**

Grupo farmacoterapéutico: antineoplásicos. Código ATC: aún no asignado.

**MECANISMO DE ACCIÓN**

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

**FARMACOCINÉTICA****Absorción**

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%) de la  $C_{m\acute{a}x}$  en el estado de equilibrio es de 5642 ng/mL (40%) tras la administración de **SCEMBLIX®** a la dosis de 200 mg dos veces al

día. La media geométrica (geoCV%) del ABC<sub>T</sub> es de 5262 ng·h/mL (48%) tras la administración de **SCEMBLIX®** a la dosis de 40 mg dos veces al día.

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

La biodisponibilidad de 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 con un total de 8 g de hidroxipropil-β-ciclodextrina por dosis y una dosis de 40 mg de asciminib redujo el ABC<sub>0-∞</sub> de asciminib en un 40.2% en sujetos sanos.

### **Efecto de los alimentos**

La ingesta de alimentos reduce la biodisponibilidad de asciminib, de manera que una comida rica en grasas tiene mayor efecto sobre la farmacocinética de asciminib que una comida baja en grasas. El ABC 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 (ver secciones DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN E INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

### **Distribución**

El volumen de distribución aparente de asciminib en el estado estacionario es de 111 L, de acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional. Asciminib se distribuye principalmente en el plasma, con una proporción media de sangre a plasma de 0.58, independientemente de la dosis. Asciminib presenta un índice de unión a proteínas plasmáticas del 97.3%, independientemente de la dosis.

### **Biotransformación y metabolismo**

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. Asciminib es el principal componente circulante en plasma (92.7% de la dosis administrada).

### **Eliminación**

Asciminib se elimina principalmente por excreción fecal, con una contribución secundaria por 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, posterior a la administración oral de una sola dosis de 80 mg de asciminib marcado con [<sup>14</sup>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 eliminación terminal (t<sub>1/2</sub>) de asciminib se sitúa entre 7 y 15 horas.

### **Linealidad/no linealidad**

Asciminib muestra un ligero aumento desproporcionado de la exposición en el estado de equilibrio (ABC y C<sub>máx</sub>) 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*, asciminib inhibe de forma reversible las enzimas CYP3A4/5, CYP2C9 y UGT1A1 a las concentraciones plasmáticas alcanzadas con una dosis diaria total de 80 mg. Además, asciminib inhibe de forma reversible las enzimas CYP2C8 y CYP2C19 a las concentraciones plasmáticas alcanzadas con la dosis de 200 mg dos veces al día.

### **Transportadores**

Asciminib es un sustrato de la BCRP y la P-gp. Asciminib inhibe la BCRP, la P-gp, 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. De acuerdo con los modelos FCF, asciminib aumenta la exposición de los sustratos de OATP1B1 y BCRP (Ver sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO), basados en los modelos farmacocinéticos fisiológicos (FCF) no se espera ninguna interacción de trascendencia clínica para los sustratos de P-gp, a excepción de OCT1, para el que actualmente se desconoce la trascendencia clínica a la dosis de 200 mg de **SCEMBLIX®** dos veces al día.

### **Múltiples vías**

Asciminib se metaboliza por varias vías, entre las que se incluyen las enzimas CYP3A4, UGT2B7 y UGT2B17 y la secreción biliar por el transportador BCRP.

Los medicamentos que inhiben o inducen múltiples vías podrían alterar la exposición a **SCEMBLIX®**.

Asciminib inhibe múltiples vías incluyendo las de CYP3A4, CYP2C9, OATP1B, P-gp y BCRP. **SCEMBLIX®** puede aumentar la exposición de productos medicinales, que son sustratos de estas vías (ver sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

## **Poblaciones especiales**

### **Pacientes geriátricos (65 años o más)**

En el estudio ASCSEMBL, 44 de los 233 pacientes (18.9%) tenían 65 años o más, y 6 (2.6%) tenían 75 años o más. En el estudio X2101, 16 de los 48 pacientes (33.3%) tenían 65 años o más, y 4 (8.3%) tenían 75 años o más.

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. El número de pacientes de 75 años o más es insuficiente para evaluar si existen diferencias en la seguridad o la eficacia.

### **Género, raza y peso corporal**

La exposición sistémica al asciminib no se ve afectada por el género, la raza ni el peso corporal en ningún grado clínicamente relevante.

### **Insuficiencia renal**

Se ha llevado a cabo un estudio específico sobre la insuficiencia renal en el que participaron 6 sujetos con función renal normal (filtración glomerular absoluta [FGa]  $\geq 90$  mL/min) y 8 sujetos con insuficiencia renal grave que no requerían diálisis (FGa de 15 a  $< 30$  mL/min). El  $ABC_{0-\infty}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  de asciminib se ven aumentadas en un 56% y un 8%, respectivamente, en los sujetos con insuficiencia renal grave en comparación con los sujetos con función renal normal tras la administración por vía oral de una dosis única de 40 mg de **SCEMBLIX®** (ver sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Los modelos de farmacocinética poblacional indican un aumento del 11.5% de la mediana del  $ABC_{0-24h}$  de asciminib en el estado de equilibrio en los sujetos con insuficiencia renal de leve a moderada, en comparación con los sujetos con función renal normal.

### **Insuficiencia hepática**

Se ha llevado a cabo un estudio específico sobre insuficiencia hepática en el que participaron 8 sujetos con función hepática normal, 8 sujetos con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh A de 5 a 6), 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh B de 7 a 9) y 8 sujetos con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh C de 10 a 15). El  $ABC_{0-\infty}$  de asciminib se ve aumentada en un 22%, un 3% y un 66% en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, 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®** (ver sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

### **FARMACODINAMIA**

*In vitro*, 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, 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 BCR-ABL1 o la forma de BCR-ABL1 con la mutación T315I, asciminib inhibe la proliferación celular con unos valores medios de  $CI_{50}$  de  $0.61 \pm 0.21$  y  $7.64 \pm 3.22$  nanomolar, respectivamente.

En modelos murinos de xenoinjerto de LMC, asciminib inhibió de forma dependiente de la dosis la proliferación de tumores portadores de la forma normal de BCR-ABL1 o de la forma de BCR-ABL1 con la mutación T315I, observándose regresión tumoral con dosis por encima de 7.5 mg/kg o 30 mg/kg dos veces al día, respectivamente.

### **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 y de 5.37 ms (límite superior del IC del 90%: 6.77 ms) para la dosis de 200 mg dos veces al día.

**ESTUDIOS CLÍNICOS**
**LMC Ph+ FC**

La eficacia clínica y la seguridad de **SCSEMBLIX®** en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia positivo (LMC Ph+) en fase crónica (FC) previamente tratados con dos o más inhibidores de tirosina-cinasas se demostró en el estudio ASCSEMBL 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 mayor (RCM) para recibir 40 mg de **SCSEMBLIX®** 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 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 103 semanas (intervalo: de 0.1 a 201 semanas) en los pacientes que recibieron **SCSEMBLIX®** y de 31 semanas (intervalo: de 1 a 188 semanas) en los que recibieron bosutinib.

El criterio de valoración principal del estudio fue la tasa de respuesta molecular mayor (RMM) a las 24 semanas y el criterio de valoración secundario clave fue la tasa de RMM a las 96 semanas. La RMM 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 ASCSEMBL se resumen en la **Tabla 1**.

**Tabla 1. Resultados de eficacia en pacientes con LMC Ph+ FC previamente tratados con dos o más inhibidores de tirosina-cinasas (ASCSEMBL)**

	<b>SCSEMBLIX® 40 mg dos veces al día</b>	<b>Bosutinib 500 mg una vez al día</b>	<b>Diferencia (IC del 95%)</b>	<b>Valor de p</b>
Tasa de RMM, % (IC del 95%) a las 24 semanas	<b>N = 157</b> 25.48 (18.87; 33.04)	<b>N = 76</b> 13.16 (6.49; 22.87)	12.24 <sup>1</sup> (2.19; 22.30)	0.029 <sup>2</sup>
Tasa de RMM, % (IC del 95%) a las 96 semanas	37.58 (29.99; 45.65)	15.79 (8.43; 25.96)	21.74 <sup>1</sup> (10.53; 32.95)	0.001 <sup>2</sup>
Tasa de RCC, % (IC del 95%) a las 24 semanas	<b>N = 103<sup>3</sup></b> 40.78 (31.20; 50.9)	<b>N = 62<sup>3</sup></b> 24.19 (14.22; 36.74)	17.3 <sup>1</sup> (3.62; 30.99)	0.019 <sup>2,4</sup>
Tasa de RCC, % (IC del 95%) a las 96 semanas	39.81 (30.29; 49.92)	16.13 (8.02; 27.67)	23.87 <sup>1</sup> (10.3; 37.43)	0.001 <sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Tras realizar el ajuste en función de la situación inicial respecto a la respuesta citogenética mayor.

<sup>2</sup>Prueba bilateral de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada en función de la situación inicial respecto a la respuesta citogenética mayor.

<sup>3</sup>El análisis de la RCC se basó en los pacientes que no se encontraban en RCC al inicio.

<sup>4</sup>Valor de p nominal.

La tasa de RMM prevista a las 24 semanas para la dosis de 80 mg de **SCEMBLIX®** una vez al día es comparable a la tasa de RMM 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 RMM 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 RMM 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 RMM 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 RMM 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 RMM durante al menos 72 semanas fue del 96.7% (IC del 95%: 87.4; 99.2).

### **Pacientes con LMC Ph+ en 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+ en 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 108 semanas (intervalo: de 2 a 215 semanas).

El 42.2% de los pacientes evaluables ( $N = 45$ ) tratados con **SCEMBLIX®** alcanzaron una RMM a las 24 semanas (IC del 95%: 27.7; 57.8%).

## **VI. CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los componentes.

## **VII. PRECAUCIONES GENERALES**

### **Mielosupresión**

Se ha descrito trombocitopenia, neutropenia y anemia en pacientes tratados con **SCEMBLIX®**. Se notificaron eventos severos (de grado 3 o 4 de los CTCAE) de trombocitopenia y neutropenia durante el tratamiento con **SCEMBLIX®** (ver sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Por lo general, la mielosupresión fue reversible y controlable mediante la suspensión provisional de la administración de **SCEMBLIX®**. Se deben realizar citometrías hemáticas completas 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 gravedad 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 5** (ver sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

### **Toxicidad pancreática**

Se produjo pancreatitis en 9 de los 356 (2.5%) pacientes que recibieron **SCEMBLIX®**, y 4 (1.1%) de estos pacientes presentaron eventos de grado 3. Todos estos eventos se registraron en el estudio de fase I (X2101). De los 9 pacientes con pancreatitis, 2 (0.6%) suspendieron definitivamente el tratamiento con **SCEMBLIX®**, mientras que en 4 (1.1%) pacientes se interrumpió de manera temporal la administración de **SCEMBLIX®** debido a la reacción adversa. Se produjo una elevación asintomática de los valores séricos de lipasa y amilasa en 76 de los 356 (21.3%) pacientes que recibieron **SCEMBLIX®**; esta reacción fue de grado 3 en 36 pacientes (10.1%) y de grado 4 en 8 (2.2%). De los 76 pacientes con elevación de las enzimas pancreáticas, en 8 (2.2%) pacientes se suspendió definitivamente la administración de **SCEMBLIX®** debido a la reacción adversa.

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 (ver sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

En función de la gravedad 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 5** (ver sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

### **Prolongación del intervalo QT**

El intervalo QT prolongado en el electrocardiograma se produjo en 3 de los 356 (0.8%) pacientes que recibieron **SCEMBLIX®** (ver sección REACCIONES ADVERSAS Y SECUNDARIAS). 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 de 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 que se sabe que producen taquicardia helicoidal (torsade de pointes). Se debe evitar la administración de **SCEMBLIX®** en dosis de 200 mg dos veces al día junto con medicamentos que se sabe que producen taquicardia helicoidal (ver secciones FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA E INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

### **Hipertensión arterial**

Se produjo hipertensión en 66 de los 356 (18.5%) pacientes que recibieron **SCEMBLIX®**; este evento fue de grado 3 en 30 pacientes (8.4%) y de grado 4 en 1 (0.3%). Entre los pacientes con hipertensión de grado  $\geq 3$ , la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de la reacción fue de 14 semanas (intervalo: de 0.1 a 156 semanas). De los 66 pacientes con hipertensión, en 3 (0.8%) pacientes se interrumpió de manera temporal la administración de **SCEMBLIX®** debido a la reacción adversa.

La hipertensión debe vigilarse y controlarse con antihipertensivos habituales durante el tratamiento con **SCEMBLIX®**, según esté clínicamente indicado.

### **Hipersensibilidad**

Se produjeron eventos de hipersensibilidad en 111 de los 356 (31.2%) pacientes que recibieron **SCEMBLIX®**, y en 6 (1.7%) de estos pacientes se notificaron eventos de grado  $\geq 3$ . Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipersensibilidad e instaurar el tratamiento adecuado, según esté clínicamente indicado.

### **Reactivación de 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 (ver sección RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA).

## **VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA**

### **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 en edad fértil 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®** (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).

#### **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 asciminib en dosis de 600 mg/kg/d, lo que condujo a la finalización anticipada de este grupo de dosis. No se observaron indicios de muerte embriofetal relacionada con 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 (ABC) 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 NOAEL fetal de 25 mg/kg/d, la exposición (ABC) fue inferior a la alcanzada en pacientes que recibieron la dosis de 200 mg dos veces al día.

La dosis de 300 mg/kg/d produjo morbilidad en las conejas gestantes y dio lugar a la finalización anticipada 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 embrionofetal, 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 (ABC) 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 NOAEL fetal de 15 mg/kg/d, la exposición (ABC) fue inferior a la alcanzada en pacientes que recibieron la dosis de 200 mg dos veces al día.

### **Lactancia**

#### **Resumen de los riesgos**

Se desconoce si asciminib pasa a la leche humana tras la administración de **SCEMBLIX®**. No hay datos acerca de los efectos de 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.

#### **Mujeres y varones con capacidad de procrear**

##### **Prueba del embarazo**

Se hará una prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil antes de empezar el tratamiento con **SCEMBLIX®**.

##### **Anticoncepción**

Las mujeres sexualmente activas y en edad fértil 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.

## **IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

### **Resumen del perfil toxicológico**

El perfil toxicológico global de **SCEMBLIX®** se ha evaluado en 356 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 A2301 (ASCEMBL) ( $N = 156$  pacientes con LMC Ph+ FC) y en el estudio de fase I X2101, en el que participaron pacientes con:

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

La población de seguridad ( $N = 356$ ) 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 duración de la exposición a **SCEMBLIX®** fue de 116 semanas (intervalo: de 0.1 a 342 semanas).

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (incidencia  $\geq 20\%$ ) entre los pacientes que recibieron **SCEMBLIX®** fueron dolor musculoesquelético (37.1%), infecciones de las vías respiratorias altas (28.1%), trombocitopenia (27.5%), fatiga (27.2%), cefalea (24.2%), artralgia (21.6%), enzimas pancreáticas elevadas (21.3%), dolor abdominal (21.3%), diarrea (20.5%) y náuseas (20.2%). Las reacciones adversas de grado  $\geq 3$  más frecuentes (incidencia  $\geq 5\%$ ) entre los pacientes que recibieron **SCEMBLIX®** fueron trombocitopenia (18.5%), neutropenia (15.7%), enzimas pancreáticas elevadas (12.4%), hipertensión (8.7%) y anemia (5.3%).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 12.4% de los pacientes que recibieron **SCEMBLIX®**. Las reacciones adversas graves más frecuentes (incidencia  $\geq 1\%$ ) fueron derrame pleural (2.5%), infecciones de las vías respiratorias bajas (2.2%), trombocitopenia (1.7%), pirexia (1.4%), pancreatitis (1.1%), dolor torácico no cardíaco (1.1%) y vómitos (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 2** y **Tabla 3**) 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 2. Reacciones adversas observadas con SCEMBLIX® en los estudios clínicos.**

Reacciones adversas	SCEMBLIX® 40 mg dos veces por día (2×d) <sup>1</sup> N = 156, n (%)	Bosutinib 500 mg una vez por día (1×d) <sup>2</sup> N = 76, n (%)	SCEMBLIX® 40 mg 2×d <sup>1</sup> N = 156, n (%)	Bosutinib 500 mg 1×d <sup>2</sup> N = 76, n (%)	SCEMBLIX® población de seguridad <sup>3</sup> N = 356 (%)	Categoría de frecuencia <sup>3</sup> N = 356
	Todos los grados	Todos los grados	Grado $\geq 3$	Grado $\geq 3$	Todos los grados	Todos los grados
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Infección de las vías respiratorias altas <sup>4</sup>	38 (24.4)	7 (9.2)	1 (0.6)	0	100 (28.1)	Muy frecuente
Infección de las vías respiratorias bajas <sup>5</sup>	6 (3.8)	2 (2.6)	1 (0.6)	0	26 (7.3)	Frecuente
Gripe	5 (3.2)	2 (2.6)	0	0	15 (4.2)	Frecuente
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>						
Trombocitopenia <sup>6</sup>	46 (29.5)	15 (19.7)	35 (22.4)	7 (9.2)	98 (27.5)	Muy frecuente
Neutropenia <sup>7</sup>	36 (23.1)	16 (21.1)	29 (18.6)	11 (14.5)	69 (19.4)	Muy frecuente
Anemia <sup>8</sup>	16 (10.3)	7 (9.2)	2 (1.3)	3 (3.9)	46 (12.9)	Muy frecuente
Neutropenia febril	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	3 (0.8)	Infrecuente
<b>Desordenes del sistema inmune</b>						
Hipersensibilidad	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	Infrecuente

Reacciones adversas	SCEMBLIX® 40 mg dos veces por día (2×d) <sup>1</sup> N = 156, n (%)  Todos los grados	Bosutinib 500 mg una vez por día (1×d) <sup>2</sup> N = 76, n (%)  Todos los grados	SCEMBLIX® 40 mg 2×d <sup>1</sup> N = 156, n (%)  Grado ≥3	Bosutinib 500 mg 1×d <sup>2</sup> N = 76, n (%)  Grado ≥3	SCEMBLIX® población de seguridad <sup>3</sup> N = 356 (%)  Todos los grados	Categoría de frecuencia <sup>3</sup> N = 356  Todos los grados
---------------------	---	---	--	--	---	---

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Dislipidemia <sup>9</sup>	9 (5.8)	2 (2.6)	4 (2.6)	0	37 (10.4)	Muy frecuente
Apetito disminuido	8 (5.1)	6 (7.9)	0	0	25 (7)	Frecuente

**Trastornos del sistema nervioso**

Cefalea	31 (19.9)	12 (15.8)	3 (1.9)	0	86 (24.2)	Muy frecuente
Mareo	11 (7.1)	2 (2.6)	0	0	40 (11.2)	Muy frecuente

**Trastornos oculares**

Visión borrosa	4 (2.6)	0	0	0	17 (4.8)	Frecuente
Ojo seco	3 (1.9)	2 (2.6)	0	0	19 (5.3)	Frecuente

**Trastornos cardíacos**

Palpitaciones	4 (2.6)	0	0	0	15 (4.2)	Frecuente
---------------	---------	---	---	---	----------	-----------

**Trastornos vasculares**

Hipertensión arterial <sup>10</sup>	21 (13.5)	4 (5.3)	10 (6.4)	3 (3.9)	66 (18.5)	Muy frecuente
-------------------------------------	-----------	---------	----------	---------	-----------	---------------

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Tos	13 (8.3)	5 (6.6)	0	0	45 (12.6)	Muy frecuente
Derrame pleural	2 (1.3)	3 (3.9)	0	2 (2.6)	16 (4.5)	Frecuente
Disnea	8 (5.1)	4 (5.3)	0	0	33 (9.3)	Frecuente
Dolor torácico no cardíaco	8 (5.1)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	26 (7.3)	Frecuente

**Trastornos gastrointestinales**

Enzimas pancreáticas elevadas <sup>11</sup>	13 (8.3)	7 (9.2)	6 (3.8)	4 (5.3)	76 (21.3)	Muy frecuente
Vómitos	12 (7.7)	20 (26.3)	2 (1.3)	0	56 (15.7)	Muy frecuente
Diarrea	20 (12.8)	55 (72.4)	0	8 (10.5)	73 (20.5)	Muy frecuente
Náuseas	18 (11.5)	35 (46.1)	1 (0.6)	0	72 (20.2)	Muy frecuente

Reacciones adversas	SCEMBLIX® 40 mg dos veces por día (2×d) <sup>1</sup> N = 156, n (%)  Todos los grados	Bosutinib 500 mg una vez por día (1×d) <sup>2</sup> N = 76, n (%)  Todos los grados	SCEMBLIX® 40 mg 2×d <sup>1</sup> N = 156, n (%)  Grado ≥3	Bosutinib 500 mg 1×d <sup>2</sup> N = 76, n (%)  Grado ≥3	SCEMBLIX® población de seguridad <sup>3</sup> N = 356 (%)  Todos los grados	Categoría de frecuencia <sup>3</sup> N = 356  Todos los grados
Dolor abdominal <sup>12</sup>	20 (12.8)	17 (22.4)	0	2 (2.6)	76 (21.3)	Muy frecuente
Pancreatitis <sup>13</sup>	0	0	0	0	9 (2.5)	Frecuente
<b>Trastornos hepato biliares</b>						
Enzima hepática elevada <sup>14</sup>	11 (7.1)	25 (32.9)	3 (1.9)	13 (17.1)	52 (14.6)	Muy frecuente
Bilirrubina en sangre elevada <sup>15</sup>	4 (2.6)	1 (1.3)	0	0	14 (3.9)	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>						
Erupción <sup>16</sup>	22 (14.1)	19 (25)	0	4 (5.3)	70 (19.7)	Muy frecuente
Urticaria	2 (1.3)	2 (2.6)	0	0	12 (3.4)	Frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>						
Dolor musculoesquelético <sup>17</sup>	32 (20.5)	12 (15.8)	2 (1.3)	1 (1.3)	132 (37.1)	Muy frecuente
Artralgia	20 (12.8)	3 (3.9)	1 (0.6)	0	77 (21.6)	Muy frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>						
Cansancio <sup>18</sup>	31 (19.9)	8 (10.5)	1 (0.6)	1 (1.3)	97 (27.2)	Muy frecuente
Prurito	8 (5.1)	5 (6.6)	0	1 (1.3)	44 (12.4)	Muy frecuente
Fiebre <sup>19</sup>	6 (3.8)	7 (9.2)	2 (1.3)	1 (1.3)	33 (9.3)	Frecuente
Edema <sup>20</sup>	12 (7.7)	2 (2.6)	0	0	35 (9.8)	Frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>						
Creatina-fosfoquinasa elevada en sangre	4 (2.6)	3 (3.9)	3 (1.9)	1 (1.3)	13 (3.7)	Frecuente
Intervalo QT prolongado en el electrocardiograma	2 (1.3)	0	1 (0.6)	0	3 (0.8)	Infrecuente

<sup>1</sup>Mediana de duración de la exposición a SCEMBLIX®: 103 semanas (intervalo: de 0.1 a 201 semanas); el 53.5% de los pacientes siguen en tratamiento.

Reacciones adversas	SCEMBLIX® 40 mg dos veces por día (2×d) <sup>1</sup> N = 156, n (%)	Bosutinib 500 mg una vez por día (1×d) <sup>2</sup> N = 76, n (%)	SCEMBLIX® 40 mg 2×d <sup>1</sup> N = 156, n (%)	Bosutinib 500 mg 1×d <sup>2</sup> N = 76, n (%)	SCEMBLIX® población de seguridad <sup>3</sup> N = 356 (%)	Categoría de frecuencia <sup>3</sup> N = 356
	Todos los grados	Todos los grados	Grado ≥3	Grado ≥3	Todos los grados	Todos los grados

<sup>2</sup>Mediana de duración de la exposición al bosutinib: 31 semanas (intervalo: de 1 a 188 semanas), el 19.7% de los pacientes siguen en tratamiento..

<sup>3</sup>Frecuencia basada en la población de seguridad (A2301 y X2101) para las reacciones de cualquier grado notificadas con **SCEMBLIX®** (N = 356).

<sup>4</sup>El término «infección de las vías respiratorias altas» incluye: infección respiratoria de las vías altas, nasofaringitis, faringitis y rinitis; <sup>5</sup>el término «infección de las vías respiratorias bajas» incluye: neumonía, bronquitis y traqueobronquitis; <sup>6</sup>el término «trombocitopenia» incluye: trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido; <sup>7</sup>el término «neutropenia» incluye: neutropenia y recuento de neutrófilos disminuido; <sup>8</sup>el término «anemia» incluye: anemia, hemoglobina disminuida y anemia normocítica;

<sup>9</sup>El término «dislipidemia» incluye: hipertrigliceridemia, colesterol en sangre elevado, hipercolesterolemia, triglicéridos en sangre elevados, hiperlipidemia y dislipidemia; <sup>10</sup>el término «hipertensión arterial» incluye: hipertensión y tensión arterial aumentada; <sup>11</sup>el término «enzimas pancreáticas elevadas» incluye: lipasa elevada, amilasa elevada e hiperlipasemia; <sup>12</sup>el término «dolor abdominal» incluye: dolor abdominal y dolor en la zona superior del abdomen; <sup>13</sup>el término «pancreatitis» incluye: pancreatitis y pancreatitis aguda;

<sup>14</sup>el término «enzimas hepáticas elevadas» incluye: alanina-aminotransferasa elevada, aspartato-aminotransferasa elevada, γ-glutamilttransferasa elevada y transaminasas elevadas; <sup>15</sup>el término «bilirrubina en sangre elevada» incluye: bilirrubina en sangre elevada, bilirrubina conjugada elevada e hiperbilirrubinemia; <sup>16</sup>el término «erupción» incluye: erupción y erupción maculopapular; <sup>17</sup>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; <sup>18</sup>el término «cansancio» incluye: fatiga y astenia; <sup>19</sup>el término «fiebre» incluye: pirexia y temperatura corporal elevada; <sup>20</sup>el término «edema» incluye: edema y edema periférico.

**Tabla 3. Reacciones adversas observadas con SCEMBLIX® en pacientes con LMC Ph+ FC portadores de la mutación T315I (estudio X2101)**

Reacciones adversas	SCEMBLIX® 200 mg 2×d N = 48, n (%)	SCEMBLIX® 200 mg 2×d N = 48, n (%)
	Todos los grados	Grado ≥3
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Infección de las vías respiratorias altas <sup>1</sup>	6 (12.5)	0
Infección de las vías respiratorias bajas <sup>2</sup>	4 (8.3)	2 (4.2)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		
Trombocitopenia <sup>3</sup>	9 (18.8)	8 (16.7)
Neutropenia <sup>4</sup>	7 (14.6)	6 (12.5)
Anemia <sup>5</sup>	5 (10.4)	3 (6.3)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Dislipidemia <sup>6</sup>	2 (4.2)	1 (2.1)
Apetito disminuido	2 (4.2)	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Cefalea	8 (16.7)	1 (2.1)

<b>Reacciones adversas</b>	<b>SCEMBLIX® 200 mg 2×d N = 48, n (%) Todos los grados</b>	<b>SCEMBLIX® 200 mg 2×d N = 48, n (%) Grado ≥3</b>
Mareo	3 (6.3)	0
<b>Trastornos oculares</b>		
Visión borrosa	1 (2.1)	0
Ojo seco	2 (4.2)	0
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Palpitaciones	2 (4.2)	0
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipertensión arterial <sup>7</sup>	5 (10.4)	3 (6.3)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Tos	7 (14.6)	0
Disnea	3 (6.3)	0
Dolor torácico no cardíaco	3 (6.3)	1 (2.1)
Derrame pleural	1 (2.1)	1 (2.1)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Enzimas pancreáticas elevadas <sup>8</sup>	15 (31.3)	11 (22.9)
Náuseas	13 (27.1)	0
Diarrea	10 (20.8)	1 (2.1)
Vómitos	9 (18.8)	3 (6.3)
Dolor abdominal <sup>9</sup>	7 (14.6)	3 (6.3)
Pancreatitis <sup>10</sup>	1 (2.1)	0
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		
Enzimas hepáticas elevadas <sup>11</sup>	9 (18.8)	4 (8.3)
Bilirrubina en sangre elevada <sup>12</sup>	3 (6.3)	0
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Erupción <sup>13</sup>	7 (14.6)	0

Reacciones adversas	SCEMBLIX® 200 mg 2×d N = 48, n (%) Todos los grados	SCEMBLIX® 200 mg 2×d N = 48, n (%) Grado ≥3
Urticaria	1 (2.1)	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Dolor musculoesquelético <sup>14</sup>	18 (37.5)	1 (2.1)
Artralgia	8 (16.7)	0
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Cansancio <sup>15</sup>	15 (31.3)	1 (2.1)
Prurito	6 (12.5)	0
Edema <sup>16</sup>	5 (10.4)	2 (4.2)
Fiebre <sup>17</sup>	4 (8.3)	0
<b>Exploraciones complementarias</b>		
Creatina-fosfoquinasa elevada en sangre	2 (4.2)	0

<sup>1</sup>El término «infección de las vías respiratorias altas» incluye: infección respiratoria de las vías altas, nasofaringitis, faringitis y rinitis; <sup>2</sup>el término «infección de las vías respiratorias bajas» incluye: neumonía, bronquitis y traqueobronquitis; <sup>3</sup>el término «trombocitopenia» incluye: trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido; <sup>4</sup>el término «neutropenia» incluye: neutropenia y recuento de neutrófilos disminuido; <sup>5</sup>el término «anemia» incluye: anemia, hemoglobina disminuida y anemia normocítica;

<sup>6</sup>El término «dislipidemia» incluye: hipertrigliceridemia, colesterol en sangre elevado, hipercolesterolemia, triglicéridos en sangre elevados, hiperlipidemia y dislipidemia; <sup>7</sup>el término «hipertensión arterial» incluye: hipertensión y tensión arterial aumentada; <sup>8</sup>el término «enzimas pancreáticas elevadas» incluye: lipasa elevada, amilasa elevada e hiperlipasemia; <sup>9</sup>el término «dolor abdominal» incluye: dolor abdominal y dolor en la zona superior del abdomen; <sup>10</sup>el término «pancreatitis» incluye: pancreatitis y pancreatitis aguda;

<sup>11</sup>El término «enzimas hepáticas elevadas» incluye: alanina-aminotransferasa elevada, aspartato-aminotransferasa elevada, γ-glutamilttransferasa elevada y transaminasas elevadas; <sup>12</sup>el término «bilirrubina en sangre elevada» incluye: bilirrubina en sangre elevada, bilirrubina conjugada elevada e hiperbilirrubinemia; <sup>13</sup>el término «erupción» incluye: erupción y erupción maculopapular; <sup>14</sup>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; <sup>15</sup>el término «cansancio» incluye: fatiga y astenia; <sup>16</sup>el término «edema» incluye: edema y edema periférico; <sup>17</sup>el término «fiebre» incluye: pirexia y temperatura corporal elevada.

## Descripción de reacciones adversas de interés

### Mielosupresión

Se produjo trombocitopenia en 98 de los 356 (27.5%) pacientes que recibieron **SCEMBLIX®**; esta reacción fue de grado 3 en 24 pacientes (6.7%) y de grado 4 en 42 (11.8%). 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 0.1 a 64 semanas) y la mediana de duración de cualquier reacción fue de 1.71 semanas (IC del 95%: de 1,43 a 2 semanas). De los 98 pacientes con trombocitopenia, 7 (2%) suspendieron definitivamente el tratamiento con **SCEMBLIX®**, mientras que en 45 (12.6%) pacientes se interrumpió de manera temporal la administración de **SCEMBLIX®** debido a la reacción adversa.

Se produjo neutropenia en 69 de los 356 (19.4%) pacientes que recibieron **SCEMBLIX®**; esta reacción fue de grado 3 y 4 en 26 (7.3%) y 30 (8.4%) pacientes, respectivamente. Entre los pacientes con neutropenia de grado  $\geq 3$ , la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de la reacción fue de 6 semanas (intervalo: de 0.14 a 180 semanas) y la mediana de duración de cualquier reacción fue de 1.79 semanas (IC del 95%: de 1.29 a 2 semanas). De los 69 pacientes con neutropenia, 4 (1.1%) suspendieron definitivamente el tratamiento con **SCEMBLIX®**, mientras que en 34 (9.6%) pacientes se interrumpió de manera temporal la administración de **SCEMBLIX®** debido a la reacción adversa.

Se produjo anemia en 46 de los 356 (12.9%) pacientes que recibieron **SCEMBLIX®**, y 19 (5.3%) de estos pacientes presentaron una reacción de grado 3. Entre los pacientes con anemia de grado  $\geq 3$ , la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de la reacción fue de 30 semanas (intervalo: de 0.4 a 207 semanas) y la mediana de duración de cualquier reacción fue de 0,9 semanas (IC del 95%: de 0.43 a 2.14 semanas). De los 46 pacientes con anemia, en 2 (0.6%) pacientes se interrumpió de manera temporal la administración de **SCEMBLIX®** debido a la reacción adversa.

## **X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO**

### **Sustancias que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de asciminib**

#### ***Inhibidores potentes de la CYP3A4***

Los modelos farmacocinéticos fisiológicos (FCF) predicen que la administración conjunta de **SCEMBLIX®** en dosis de 200 mg dos veces al día y un inhibidor potente de la CYP3A4 (claritromicina) aumentaría el  $ABC_T$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  en un 77% y un 49%, respectivamente.

Se debe tener precaución durante la administración conjunta de **SCEMBLIX®** en dosis de 200 mg dos veces al día con inhibidores potentes de la CYP3A4, como la claritromicina, la telitromicina, la troleandomicina, el itraconazol, el ketoconazol, el voriconazol, el ritonavir, el indinavir, el nelfinavir o el saquinavir, entre otros. No es preciso ajustar la dosis de **SCEMBLIX®**.

### **Sustancias que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de asciminib**

#### ***Inductores potentes de la CYP3A4***

La administración conjunta de un inductor potente de la CYP3A4 (rifampicina) redujo el  $ABC_{0-\infty}$  de asciminib en un 14.9% y aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  de asciminib en un 9% en sujetos sanos que recibieron una dosis única de 40 mg de **SCEMBLIX®**.

Los modelos FCF predijeron que la administración conjunta de asciminib en dosis de 80 mg una vez al día y rifampicina reduciría el  $ABC_T$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  de asciminib en un 52% y un 23%, respectivamente, mientras que la administración conjunta de asciminib en dosis de 200 mg dos veces al día y rifampicina reduciría el  $ABC_T$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  de asciminib en un 63% y un 47%, respectivamente.

Se debe tener precaución durante la administración conjunta de en todas las dosis recomendadas e inductores potentes de la 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 de la CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico**

La administración conjunta de asciminib y un sustrato de la CYP3A4 (midazolam) aumentó el  $ABC_{0-\infty}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  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  $ABC_{0-\infty}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  de midazolam en un 24% y un 17%, respectivamente, mientras que la administración conjunta de asciminib en dosis de 200 mg dos veces al día aumentaría el  $ABC_{0-\infty}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  de midazolam en un 88% y un 58%, respectivamente.

Se debe tener precaución durante la administración conjunta de **SCEMBLIX®** en todas las dosis recomendadas y sustratos de la CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico, como el fentanilo, el alfentanilo, la dihidroergotamina o la ergotamina, entre otros (ver sección FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA). No es preciso ajustar la dosis de **SCEMBLIX®**.

### **Sustratos de la CYP2C9**

La administración conjunta de asciminib con un sustrato de la CYP2C9 (warfarina) aumentó el  $ABC_{0-\infty}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  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 predijeron que la administración conjunta de asciminib en dosis de 80 mg una vez al día aumentaría el  $ABC_{0-\infty}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  de S-warfarina en un 52% y un 4%, respectivamente, mientras que la administración conjunta de asciminib en dosis de 200 mg dos veces al día aumentaría el  $ABC_{0-\infty}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  de S-warfarina en un 314% y un 7%, respectivamente.

Se debe tener precaución durante la administración conjunta de **SCEMBLIX®** a una dosis diaria total de 80 mg y sustratos de la CYP2C9 con un estrecho margen terapéutico, como la fenitoína o la warfarina (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA). No es preciso ajustar la dosis **SCEMBLIX®**.

Debe evitarse la administración conjunta de **SCEMBLIX®** en dosis de 200 mg dos veces al día y sustratos de la CYP2C9 sensibles o sustratos de la CYP2C9 con un estrecho margen terapéutico; se considerará el uso de otros medicamentos (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA). Si no se puede evitar la administración conjunta, deberá reducirse la dosis de los sustratos de la CYP2C9. Si no se puede evitar la administración conjunta de warfarina, deberá aumentarse la frecuencia de control del índice internacional normalizado (IIN), ya que el efecto anticoagulante de la warfarina podría verse potenciado.

### **Sustratos de OATP1B, de BCRP o de ambos transportadores**

Los modelos farmacocinéticos fisiológicos (FCF) predijeron que la co-administración de asciminib a 40 mg dos veces al día y de 80 mg una vez al día con algún sustrato de OATP1B (pravastatina) puede aumentar los niveles  $C_{m\acute{a}x}$  de pravastatina en un 43% y en un 63% y el  $ABC_{0-\infty}$  en un 37% y 51% respectivamente, mientras que la co-administración de asciminib a dosis de 200 mg dos veces al día aumento la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_{0-\infty}$  de la pravastatina en un 141% y un 137%, 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 del OATP1B, del CYP3A4 y de la gpP (atorvastatina) aumentaría la  $C_{m\acute{a}x}$  de la atorvastatina en un 97% y un 143%, y el  $ABC_{0-\infty}$  en un 81% y un 122%, respectivamente, mientras que la administración conjunta de asciminib en dosis de 200 mg dos veces al día aumentaría la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_{0-\infty}$  de la atorvastatina en un 300% y un 326%, 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 (sulfasalazina) aumentaría la  $C_{m\acute{a}x}$  de la sulfasalazina en un 334% y un 342%, y el  $ABC_{0-\infty}$  en un 333% y un 340%, respectivamente, mientras que la administración conjunta de asciminib en dosis de 200 mg dos veces al día aumentaría la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_{0-\infty}$  de la sulfasalazina en un 353% y un 359%, 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  $C_{m\acute{a}x}$  de la rosuvastatina en un 453% y un 530%, y el  $ABC_{0-\infty}$  en un 190% y un 202%, respectivamente, mientras que la administración conjunta de asciminib en dosis de 200 mg dos veces al día aumentaría la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_{0-\infty}$  de la rosuvastatina en un 732% y un 311%, respectivamente.

Se debe tener precaución durante la administración concomitante de **SCEMBLIX®** en todas las dosis recomendadas con sustratos del OATP1B, la BCRP o ambos transportadores, incluidos, entre otros, la sulfasalazina, el metotrexato, la pravastatina, la atorvastatina, la pitavastatina, la rosuvastatina y la simvastatina. Considérense las reducciones de la dosis de los sustratos del OATP1B y la BCRP, según lo recomendado en su información para prescribir.

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 prescribir (ver sección FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA).

### **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 que provocan taquicardia helicoidal, como el bepridil, la cloroquina, la claritromicina, la halofantrina, el haloperidol, la metadona, el moxifloxacino o la pimozida, entre otros (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Se debe evitar la administración conjunta de **SCEMBLIX®** en dosis de 200 mg dos veces al día y medicamentos que provocan taquicardia helicoidal (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

### **Interacciones con alimentos**

La biodisponibilidad de asciminib disminuye con la ingesta de alimentos (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA y DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

## **XI. ALTERACIONES DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO**

### **Pacientes con LMC Ph+ en FC**

Una anomalía en pruebas de laboratorio consistente en la disminución de la concentración de fosfato se produjo en el 17.9% (cualquier grado) y en el 6.4% (grado 3 o 4) de los 156 pacientes que recibieron **SCEMBLIX®** en dosis de 40 mg dos veces al día.

### **Pacientes con LMC Ph+ en FC portadores de la mutación T315I**

Una anomalía en pruebas de laboratorio consistente en la disminución de la concentración de fosfato se produjo en el 45.8% (cualquier grado) y en el 6.3% (grado 3 o 4) de los 48 pacientes que recibieron **SCEMBLIX®** en dosis de 200 mg dos veces al día.

## **XII. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON LOS EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD**

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

### **Seguridad farmacológica**

En los estudios de seguridad farmacológica, 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*, asciminib inhibió los canales iónicos codificados por el gen humano relacionado con el 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, 100 veces o 30 veces mayor en comparación con la  $C_{m\acute{a}x}$  de asciminib libre en pacientes que reciben las dosis de 40 mg dos veces al día, 80 mg una vez al día o 200 mg dos veces 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 de asciminib.

Se observaron efectos pancreáticos (amilasa y lipasa séricas elevadas, lesiones de las células acinares) en perros con valores de exposición (ABC) inferiores a los alcanzados en los pacientes que recibieron 40 mg dos veces al día, 80 mg una vez al día o 200 mg dos veces al día. Se observó una tendencia hacia la recuperación.

Se observaron elevaciones de las enzimas pancreáticas 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 (ABC) equivalentes (en las ratas) o entre 8 y 18 veces superiores (en los perros y macacos) a las alcanzadas en los pacientes que recibieron 40 mg dos veces al día u 80 mg una vez al día. La exposición (ABC) fue inferior (en las ratas), equivalente (en los perros) o aproximadamente el

doble (en los primates) que la exposición en los pacientes que recibieron 200 mg dos veces al día. 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 (ABC) 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. La exposición (ABC) fue inferior (en las ratas), equivalente (en los perros) o aproximadamente el doble (en los macacos) que la exposición en los pacientes que recibieron 200 mg dos veces al día. 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 (ABC) 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. La exposición (ABC) fue 4 veces mayor que la alcanzada en los pacientes que recibieron 200 mg dos veces al día. 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 (ABC) equivalentes (en los macacos) o entre 13 y 19 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. La exposición (ABC) fue inferior (en los macacos) o el doble (en las ratas) que la alcanzada en los pacientes que recibieron 200 mg dos veces al día, respectivamente. Estos cambios fueron totalmente reversibles.

### **Carcinogenicidad y mutagenicidad**

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

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración en ratas, no se observaron signos neoplásicos o hiperplásicos relacionados con el asciminib en machos o hembras con ningún nivel de dosis. Las exposiciones al asciminib, según el ABC, en ratas con la dosis más alta 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. La exposición según el ABC al asciminib en ratas con la dosis más alta fue equivalente a la alcanzada en pacientes con la dosis de 200 mg dos veces al día.

### **Toxicidad para la función reproductora**

Para obtener información sobre la toxicidad para la función reproductora, ver sección RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA.

### **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  $C_{m\acute{a}x}$  en plasma fue 15, 6 o 2 veces mayor que la exposición en pacientes que recibieron 40 mg dos veces al día, 80 mg una vez al día o 200 mg dos veces al día, respectivamente.

### **Fertilidad**

No hay datos acerca del efecto de **SCEMBLIX®** en la fertilidad humana.

En el estudio de fecundidad en ratas, 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 (ABC) 19, 13 o 2 veces mayores que los alcanzados en los pacientes con las dosis de 40 mg dos veces al día, 80 mg una vez al día o 200 mg dos veces al día, respectivamente.

### **XIII. DOSIS Y VÍA DE 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.

##### **Pacientes con LMC Ph+ en FC portadores de la mutación T315I**

La dosis recomendada de **SCEMBLIX®** es de 200 mg por vía oral dos veces al día en intervalos de 12 horas aproximadamente.

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**. Si las reacciones adversas se consiguen controlar de manera eficaz, se puede reanudar la administración de **SCEMBLIX®** según se describe en la **Tabla 4**.

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

### Pacientes con LMC Ph+ en FC portadores de la mutación T315I

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**. Si las reacciones adversas se consiguen controlar de manera eficaz, se puede reanudar la administración de **SCEMBLIX®** según se describe en la **Tabla 4**.

La administración de **SCEMBLIX®** deberá suspenderse definitivamente en los pacientes que no sean capaces de tolerar una dosis de 160 mg dos veces al día.

**Tabla 0. Modificación 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
200 mg dos veces al día	160 mg dos veces al día	200 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 5**.

**Tabla 5. Modificación de la dosis de SCEMBLIX® para el control de las reacciones adversas de interés**

Reacción adversa	Modificaciones de la dosis
<b>Trombocitopenia y/o neutropenia</b>	
CAN <sup>1</sup> <1 × 10 <sup>9</sup> /l y/o PLQ <sup>2</sup> <50 × 10 <sup>9</sup> /l	<p>Suspender la administración de <b>SCEMBLIX®</b> hasta la resolución con una CAN<sup>1</sup> &lt;1 × 10<sup>9</sup>/l y/o PLQ<sup>2</sup> &lt;50 × 10<sup>9</sup>/l.</p> <p>Si se resuelve:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>En un plazo de 2 semanas: reanudar <b>SCEMBLIX®</b> a la dosis inicial.</li> <li>Después de más de 2 semanas: reanudar <b>SCEMBLIX®</b> a una dosis reducida.</li> </ul> <p>En caso de trombocitopenia y/o neutropenia severas, suspender la administración de <b>SCEMBLIX®</b> hasta la resolución con una CAN<sup>1</sup> &lt;1 × 10<sup>9</sup>/l y/o PLQ<sup>2</sup> &lt;50 × 10<sup>9</sup>/l, y después reanudar a una dosis reducida.</p>
<b>Elevación asintomática de la amilasa y/o lipasa</b>	
Elevación >2 veces el LSN <sup>3</sup>	<p>Suspender la administración de <b>SCEMBLIX®</b> hasta la resolución con un valor &lt;1.5 veces el LSN.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Si se resuelve: reanudar <b>SCEMBLIX®</b> a una dosis reducida. Si las reacciones reaparecen con la dosis reducida, suspender definitivamente la administración de <b>SCEMBLIX®</b>.</li> </ul>

Reacción adversa	Modificaciones de la dosis
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si no se resuelve: suspender definitivamente la administración de <b>SCEMBLIX®</b>. Realizar pruebas diagnósticas para descartar pancreatitis.</li> </ul>
<b>Reacciones adversas no hematológicas</b>	
Reacciones moderadas o severas de trascendencia clínica	Suspender la administración de <b>SCEMBLIX®</b> hasta la resolución. <ul style="list-style-type: none"> <li>Si se resuelve: reanudar <b>SCEMBLIX®</b> a una dosis reducida.</li> <li>Si no se resuelve: suspender definitivamente la administración de <b>SCEMBLIX®</b>.</li> </ul>

<sup>1</sup>CAN: cifra absoluta de neutrófilos; <sup>2</sup>PLQ: plaquetas; <sup>3</sup>LSN: límite superior de la normalidad.

## Poblaciones especiales

### Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve, moderada o severa que reciben **SCEMBLIX®**. Se debe tener precaución en los pacientes con disfunción renal severa que reciban 200 mg de **SCEMBLIX®** dos veces al día (ver sección FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA).

### Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa que reciben **SCEMBLIX®**. Se debe tener precaución en los pacientes con disfunción hepática severa que reciban 200 mg de **SCEMBLIX®** dos veces al día (ver sección FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA).

### 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®** (ver secciones FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

Los comprimidos de **SCEMBLIX®** deben tragarse enteros y no deben partirse, triturarse ni masticarse.

## XIV. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

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 sintomática.

**XV. PRESENTACIONES**

Caja de cartón con 60 comprimidos de 20 mg e instructivo anexo.

Caja de cartón con 60 comprimidos de 40 mg e instructivo anexo.

**XVI. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO**

Consérvese en su caja original para evitar la humedad.

Consérvese a no más de 25° C y en un lugar seco.

Consérvese la caja bien cerrada

**XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use durante el embarazo, la lactancia, ni en menores de 18 años.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx)

**XVIII. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**

Para:

**Novartis Pharma AG**  
Lichtstrasse 35, 4056  
Basel, Suiza.

Representante Legal:

**NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.**  
Avenida Insurgentes Sur, No. exterior 2475, Piso 3,  
Col. Loreto, C.P. 01090, Álvaro Obregón,  
Ciudad de México, México.

**®Marca Registrada**

CDS: v.1.5 15-Dec-2022, v.1.6 25-May-2023.

NPI: Julio 2023.

TN: 2022-PSB/GLC-1339-s, 2023-PSB/GLC-1355-s.