



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-62184071-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-62184071-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SCEMBLIX / ASCIMINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, ASCIMINIB 20 mg – 40 mg; aprobado por Certificado N° 59.827.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SCEMBLIX / ASCIMINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, ASCIMINIB 20 mg – 40 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-76791249-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-76791353-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.827, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-62184071-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

PROYECTO DE PROSPECTO

Novartis

SCEMBLIX®

ASCIMINIB

Comprimidos Recubiertos
Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

Fórmula

Cada comprimido recubierto de Scemblix® 20 mg contiene:

Asciminib (como clorhidrato)20 mg

Excipientes:

Núcleo: Monohidrato de lactosa 43,110 mg; Celulosa microcristalina fina 17,720 mg; Celulosa microcristalina granular 5,550 mg; Hidroxipropilcelulosa poco sustituida 5,000 mg; Croscarmelosa sódica 5,000 mg; Estearato de magnesio 1,500 mg; Sílice coloidal anhidra 0,500 mg.

Cubierta: Polialcohol vinílico 2,276 mg; Dióxido de titanio 1,546 mg; Talco 1,000 mg; Lecitina 0,100 mg; Óxido de hierro amarillo 0,051 mg; Goma xantana 0,024 mg; Óxido de hierro rojo 0,003 mg.

Cada comprimido recubierto de Scemblix® 40 mg contiene:

Asciminib (como clorhidrato)40 mg

Excipientes:

Núcleo: Monohidrato de lactosa 86,220 mg; Celulosa microcristalina fina 35,440 mg; Celulosa microcristalina granular 11,100 mg; Hidroxipropilcelulosa poco sustituida 10,000 mg; Croscarmelosa sódica 10,000 mg; Estearato de magnesio 3,000 mg; Sílice coloidal anhidra 1,000 mg.

Cubierta: Polialcohol vinílico 3,642 mg; Dióxido de titanio 2,546 mg; Talco 1,600 mg; Lecitina 0,160 mg; Goma xantana 0,038 mg; Óxido de hierro rojo 0,006 mg; Óxido de hierro negro 0,008 mg.

ACCIÓN TERAPEÚTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, BCR-ABL inhibidores de la tirosina-cinasa.

Código ATC: L01EA06.

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) tratados previamente con dos o más Inhibidores de Tirosina-Cinasas (ITKs).
- LMC Ph+ que en Fase Crónica (FC) presentan la mutación T315I.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de acción

Asciminib es un potente inhibidor oral de la tirosina-cinasa que inhibe la actividad cinasa ABL1 de la proteína de fusión BCR-ABL1 uniéndose específicamente al bolsillo miristoílico de ABL (Mecanismo STAMP).

Farmacodinámica

In vitro, asciminib inhibe la actividad tirosina-cinasa de ABL1 con unos valores medios de CI_{50} por debajo de 3 nanomolar. En células leucémicas 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.

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 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 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 AUC_{0- ∞} 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 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 (ver Posología y Interacciones).

Distribución

El volumen de distribución aparente de asciminib en el estado de equilibrio es de 111 L, de acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional. Asciminib se distribuye principalmente en el plasma, con un cociente sangre/plasma medio 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 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 [¹⁴C]. 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_{1/2}) de asciminib se sitúa entre 7 y 15 horas.

Linealidad o alinealidad

Asciminib muestra un ligero aumento desproporcionado de la exposición en el estado de equilibrio (AUC y C_{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, 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 a sustratos OATP1B y BCRP (ver Interacciones). De acuerdo con los modelos FCF, no se espera ninguna interacción de trascendencia clínica para los sustratos de la 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 varias vías, incluyendo CYP3A4, CYP2C9, OATP1B, P-gp y BCRP. Scemblix® puede aumentar la exposición de medicamentos, que son sustratos de estas vías (ver Interacciones).

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

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.

Sexo biológico, raza y peso corporal

La exposición sistémica a 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 $C_{m\acute{a}x}$ de 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® (ver Posología y administración).

Los modelos de farmacocinética poblacional indican un aumento del 11,5% de la mediana del AUC_{0-24h} de 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 $AUC_{0-\infty}$ de 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® (ver Posología y administración).

Estudios clínicos

LMC Ph+ FC

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) 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 (RCyM) 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 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 ITK, respectivamente. La mediana de duración del tratamiento fue de 103 semanas (intervalo: de 0,1 a 201 semanas) en los pacientes que

recibieron Scemblix® y de 31 semanas (intervalo: de 1 a 188 semanas) en los que recibieron bosutinib.

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 ASCEMBL 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)

	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 RMM, % (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 RMM, % (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 = 103 ³ 40,78 (31,20; 50,9)	N = 62 ³ 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 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 ASCSEMBL con la dosis de 40 mg de Scemblix® dos veces al día, de acuerdo con el análisis de exposición y respuesta.

En ASCSEMBL, 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 ITK 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+ 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 ITK, 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%).

Datos sobre toxicidad preclínica

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 (AUC) 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 (AUC) 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 (AUC) 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 (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. La exposición (AUC) 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 (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. La exposición (AUC) 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 (AUC) 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 (AUC) 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.

Carcinogenia y mutagenia

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

En un estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años no se observaron hallazgos neoplásicos o hiperplásicos relacionados con asciminib en ratas macho o hembra a ningún nivel de dosis. Las exposiciones del AUC a asciminib en ratas a la dosis más alta fueron generalmente 8 veces o 5 veces más altas que las logradas en pacientes con la dosis de 40 mg dos veces al día o 80 mg una vez al día, respectivamente. La exposición del AUC a asciminib en ratas a la dosis más alta fue equivalente a las alcanzadas 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 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO 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 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+ 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 2. Si las reacciones adversas se consiguen controlar de manera eficaz, se puede reanudar la administración de Scemblix® según se describe en la Tabla 2.

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+ 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 2. Si las reacciones adversas se consiguen controlar de manera eficaz, se puede reanudar la administración de Scemblix® según se describe en la Tabla 2.

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 2 - 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
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 3.

Tabla 3 - 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, 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 moderadas o severas de trascendencia clínica	<p>Suspender la administración de Scemblix® hasta la resolución.</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*.

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 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES).

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 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES).

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 de edad avanzada (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 Interacciones y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES).

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

CONTRAINDICACIONES

Scemblix® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS

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® (ver 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 3 (ver Posología).

Toxicidad pancreática

Se produjo pancreatitis en 9 de los 356 (2,5%) pacientes que recibieron Scemblix®, y 4 (1,1%) pacientes presentaron reacciones de grado 3. Todas estas reacciones 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 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 3(ver Posología).

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 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 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 Interacciones y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES).

Hipertensión arterial

Se produjo hipertensión en 66 de los 356 (18,5%) pacientes que recibieron Scemblix®; esta reacción fue de grado 3 en 30 pacientes (8,4%) y de grado 4 en 1 (0,3%). Entre los pacientes con hipertensión de grado ≥ 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 antihipertensores 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 ≥ 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 (ITK) 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 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear).

PRECAUCIONES

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 AUC_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 claritromicina, telitromicina, troleandomicina, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, ritonavir, indinavir, nelfinavir o 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 $AUC_{0-\infty}$ 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 AUC_{τ} 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 AUC_{τ} 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 Scemblix® 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 asciminib

Sustratos de la CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico

La administración conjunta de asciminib y un sustrato de la CYP3A4 (midazolam) aumentó el $AUC_{0-\infty}$ 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 $AUC_{0-\infty}$ 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 $AUC_{0-\infty}$ 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 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES). 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 $AUC_{0-\infty}$ 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 $AUC_{0-\infty}$ 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 $AUC_{0-\infty}$ 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 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES). No es preciso ajustar la dosis de 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 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES). 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 (RIN), ya que el efecto anticoagulante de la warfarina podría verse potenciado.

Sustratos de OATP1B, de BCRP o de ambos transportadores

Los modelos FCF predicen que la administración concomitante de 40 mg de asciminib dos veces al día y 80 mg una vez al día con un sustrato OATP1B (pravastatina) aumentaría la $C_{m\acute{a}x}$ de pravastatina en un 43% y 63% y el AUC_{inf} en un 37% y 51%, respectivamente, mientras que la administración concomitante de 200 mg de asciminib dos veces al día aumentaría la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{inf} de pravastatina en un 141% y 137%, respectivamente.

Los modelos FCF predicen que la administración concomitante de 40 mg de asciminib dos veces al día y 80 mg una vez al día con un sustrato OATP1B, CYP3A4 y Pg-P (atorvastatina) aumentaría la $C_{m\acute{a}x}$ de atorvastatina en un 97% y 143% y el AUC_{inf} en un 81% y 122%, respectivamente, mientras que la administración concomitante de 200 mg de asciminib dos veces al día aumentaría la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{inf} de atorvastatina en un 300% y 326%, respectivamente.

Los modelos FCF predicen que la administración concomitante de 40 mg de asciminib dos veces al día y 80 mg una vez al día con un sustrato de BCRP (sulfasalazina) aumentaría la $C_{m\acute{a}x}$ de sulfasalazina en un 334% y 342% y el AUC_{inf} en un 333% y 340%, respectivamente, mientras que la administración concomitante de 200 mg de asciminib dos veces al día aumentaría la $C_{m\acute{a}x}$ de sulfasalazina y el AUC_{inf} en un 353% y 359%, respectivamente.

Los modelos FCF predicen que la administración concomitante de 40 mg de asciminib dos veces al día y 80 mg una vez al día con un sustrato BCRP y OATP1B (rosuvastatina) aumentaría la $C_{m\acute{a}x}$ de rosuvastatina en un 453% y 530% y el AUC_{inf} en un 190% y 202%, respectivamente, mientras que la administración concomitante de 200 mg de asciminib dos veces al día aumentaría la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{inf} de rosuvastatina en un 732% y en un 311%, respectivamente.

Se debe tener precaución durante la administración concomitante de Scemblix® en todas las dosis recomendadas con sustratos de OATP1B, BCRP o ambos transportadores, incluidos, entre otros, sulfasalazina, metotrexato, pravastatina, atorvastatina, pitavastatina, rosuvastatina y simvastatina. Consulte las reducciones de dosis de sustratos OATP1B y BCRP, como se recomienda en su información de prescripción.

Se debe evitar la administración concomitante de Scemblix® en todas las dosis recomendadas concomitantemente con rosuvastatina y se deben considerar estatinas alternativas. Si no se puede evitar la administración conjunta, se debe reducir la dosis de rosuvastatina, como se recomienda en su información de prescripción (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES).

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 bepridil, cloroquina, claritromicina, halofantrina, haloperidol, metadona, moxifloxacina o pimozida, entre otros (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES).

Se debe evitar la administración conjunta de Scemblix® en dosis de 200 mg dos veces al día y medicamentos que provocan taquicardia helicoidal (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES).

Interacciones con alimentos

La biodisponibilidad de asciminib disminuye con la ingesta de alimentos (ver Posología y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES).

Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

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® (ver 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 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 (AUC) fue equivalente o inferior a la alcanzada en pacientes que

Página 17 de 28

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 (AUC) 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 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. Con la NOAEL fetal de 15 mg/Kg/d, la exposición (AUC) 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 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.

Esterilidad

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 (AUC) 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.

REACCIONES 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 ≥ 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 4 y Tabla 5) 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 $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 4 - Reacciones adversas observadas con Scemblix® en los estudios clínicos

Reacciones adversas	Scemblix® 40 mg dos veces por día (2×d) ¹ N = 156 , n (%) Todos los grados	Bosutinib 500 mg una vez por día (1×d) ² N = 76, n (%) Todos los grados	Scemblix® 40 mg 2×d ¹ N = 156, n (%) Grado ≥3	Bosutinib 500 mg 1×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	38 (24,4)	7 (9,2)	1 (0,6)	0	100 (28,1)	Muy frecuente
Infección de las vías respiratorias bajas ⁵	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
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Trombocito-penia ⁶	46 (29,5)	15 (19,7)	35 (22,4)	7 (9,2)	98 (27,5)	Muy frecuente
Neutropenia ⁷	36 (23,1)	16 (21,1)	29 (18,6)	11 (14,5)	69 (19,4)	Muy frecuente
Anemia ⁸	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)	Poco frecuentes
Desordenes del sistema inmune						
Hipersensibilidad	0	1 (0,3)	0	0	1 (0,3)	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Dislipidemia ⁹	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

Reacciones adversas	Scemblix® 40 mg dos veces por día (2×d) ¹ N = 156, n (%) Todos los grados	Bosutinib 500 mg una vez por día (1×d) ² N = 76, n (%) Todos los grados	Scemblix® 40 mg 2×d ¹ N = 156, n (%) Grado ≥3	Bosutinib 500 mg 1×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 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 ¹⁰	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 ¹¹	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) ¹ N = 156, n (%) Todos los grados	Bosutinib 500 mg una vez por día (1×d) ² N = 76, n (%) Todos los grados	Scemblix® 40 mg 2×d ¹ N = 156, n (%) Grado ≥3	Bosutinib 500 mg 1×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
Dolor abdominal ¹²	20 (12,8)	17 (22,4)	0	2 (2,6)	76 (21,3)	Muy frecuente
Pancreatitis ¹³	0	0	0	0	9 (2,5)	Frecuente
Trastornos hepatobiliares						
Enzima hepática elevada ¹⁴	11 (7,1)	25 (32,9)	3 (1,9)	13 (17,1)	52 (14,6)	Muy frecuente
Bilirrubina en sangre elevada ¹⁵	4 (2,6)	1 (1,3)	0	0	14 (3,9)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Erupción ¹⁶	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
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor musculoesquelético ¹⁷	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
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
Cansancio ¹⁸	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 ¹⁹	6 (3,8)	7 (9,2)	2 (1,3)	1 (1,3)	33 (9,3)	Frecuente
Edema ²⁰	12 (7,7)	2 (2,6)	0	0	35 (9,8)	Frecuente
Exploraciones complementarias						

Reacciones adversas	Scemblix® 40 mg dos veces por día (2x d) ¹ N = 156, n (%) Todos los grados	Bosutinib 500 mg una vez por día (1x d) ² N = 76, n (%) Todos los grados	Scemblix® 40 mg 2x d ¹ N = 156, n (%) Grado ≥3	Bosutinib 500 mg 1x 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
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)	Poco frecuentes

¹Mediana 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.

²Mediana de duración de la exposición al bosutinib: 31 semanas (intervalo: de 1 a 188 semanas), el 19,7% de los pacientes siguen en tratamiento.

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

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

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

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

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

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

⁹El término «dislipidemia» incluye: hipertrigliceridemia, colesterol en sangre elevado, hipercolesterolemia, triglicéridos en sangre elevados, hiperlipidemia y dislipidemia;

¹⁰el término «hipertensión arterial» incluye: hipertensión y tensión arterial aumentada;

¹¹el término «enzimas pancreáticas elevadas» incluye: lipasa elevada, amilasa elevada e hiperlipasemia;

¹²el término «dolor abdominal» incluye: dolor abdominal y dolor en la zona superior del abdomen;

¹³el término «pancreatitis» incluye: pancreatitis y pancreatitis aguda;

¹⁴el término «enzimas hepáticas elevadas» incluye: alanina-aminotransferasa elevada, aspartato-aminotransferasa elevada, γ-glutamilttransferasa elevada y transaminasas elevadas;

¹⁵el término «bilirrubina en sangre elevada» incluye: bilirrubina en sangre elevada, bilirrubina conjugada elevada e hiperbilirrubinemia;

¹⁶el término «erupción» incluye: erupción y erupción maculopapular;

¹⁷el 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;

¹⁸el término «cansancio» incluye: fatiga y astenia;

¹⁹el término «fiebre» incluye: pirexia y temperatura corporal elevada;

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

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.

Tabla 5 - Reacciones adversas observadas con Scemblix® en pacientes con LMC Ph+ FC portadores de la mutación T315I (estudio X2101)

Reacciones adversas	Scemblix® 200 mg 2xd N = 48, n (%) Todos los grados	Scemblix® 200 mg 2xd 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)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Trombocitopenia ³	9 (18,8)	8 (16,7)
Neutropenia ⁴	7 (14,6)	6 (12,5)
Anemia ⁵	5 (10,4)	3 (6,3)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Dislipidemia ⁶	2 (4,2)	1 (2,1)
Apetito disminuido	2 (4,2)	0
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	8 (16,7)	1 (2,1)
Mareo	3 (6,3)	0
Trastornos oculares		
Visión borrosa	1 (2,1)	0
Ojo seco	2 (4,2)	0
Trastornos cardíacos		
Palpitaciones	2 (4,2)	0
Trastornos vasculares		
Hipertensión arterial ⁷	5 (10,4)	3 (6,3)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		

Reacciones adversas	Scemblix® 200 mg 2×d N = 48, n (%) Todos los grados	Scemblix® 200 mg 2×d N = 48, n (%) Grado ≥3
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)
Trastornos gastrointestinales		
Enzimas pancreáticas elevadas ⁸	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 ⁹	7 (14,6)	3 (6,3)
Pancreatitis ¹⁰	1 (2,1)	0
Trastornos hepatobiliares		
Enzimas hepáticas elevadas ¹¹	9 (18,8)	4 (8,3)
Bilirrubina en sangre elevada ¹²	3 (6,3)	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ¹³	7 (14,6)	0
Urticaria	1 (2,1)	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor musculoesquelético ¹⁴	18 (37,5)	1 (2,1)
Artralgia	8 (16,7)	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Cansancio ¹⁵	15 (31,3)	1 (2,1)
Prurito	6 (12,5)	0

Reacciones adversas	Scemblix® 200 mg 2×d N = 48, n (%) Todos los grados	Scemblix® 200 mg 2×d N = 48, n (%) Grado ≥3
Edema ¹⁶	5 (10,4)	2 (4,2)
Fiebre ¹⁷	4 (8,3)	0

Exploraciones complementarias

Creatina-fosfocinasa elevada en sangre	2 (4,2)	0
--	---------	---

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

¹¹el término «enzimas hepáticas elevadas» incluye: alanina-aminotransferasa elevada, aspartato-aminotransferasa elevada, γ -glutamilttransferasa elevada y transaminasas elevadas;

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

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

¹⁴el 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;

¹⁵el término «cansancio» incluye: fatiga y astenia

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

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

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.

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 ≥ 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 ≥ 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.

Información para profesionales médicos

El producto Scemblix® cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis.

SOBREDOSIFICACIÓN

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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 25°C y proteger de la humedad.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

PRESENTACIONES

Scemblix® 20 mg: Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos de 20 mg.

Scemblix® 40 mg: Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos de 40 mg.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación - Certificado N° 59.827

®Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina. Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Este Medicamento es Libre de Gluten.



CDS:05 May 2023

Tracking number: 2023-PSB/GLC-1355-s



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-62184071- NOVARTIS - prospecto- Certificado N59.827.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.05 08:05:27 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.05 08:05:32 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Novartis

SCEMBLIX®

ASCIMINIB

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

Conserve este prospecto. Puede que necesite leerlo de nuevo.

Este medicamento se lo han recetado solo a usted. No lo utilice para ninguna otra afección y tampoco si algún efecto secundario lo afecta mucho o nota algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, dígaselo a su médico.

Si tiene dudas, pregunte a su médico.

Fórmula

Cada comprimido recubierto de Scemblix® 20 mg contiene:

Asciminib (como clorhidrato)20 mg

Excipientes:

Núcleo: Monohidrato de lactosa 43,110 mg; Celulosa microcristalina fina 17,720 mg; Celulosa microcristalina granular 5,550 mg; Hidroxipropilcelulosa poco sustituida 5,000 mg; Croscarmelosa sódica 5,000 mg; Estearato de magnesio 1,500 mg; Sílice coloidal anhidra 0,500 mg.

Cubierta: Polialcohol vinílico 2,276 mg; Dióxido de titanio 1,546 mg; Talco 1,000 mg; Lecitina 0,100 mg; Óxido de hierro amarillo 0,051 mg; Goma xantana 0,024 mg; Óxido de hierro rojo 0,003 mg.

Cada comprimido recubierto de Scemblix® 40 mg contiene:

Asciminib (como clorhidrato)40 mg

Excipientes:

Núcleo: Monohidrato de lactosa 86,220 mg; Celulosa microcristalina fina 35,440 mg; Celulosa microcristalina granular 11,100 mg; Hidroxipropilcelulosa poco sustituida 10,000 mg; Croscarmelosa sódica 10,000 mg; Estearato de magnesio 3,000 mg; Sílice coloidal anhidra 1,000 mg.

Cubierta: Polialcohol vinílico 3,642 mg; Dióxido de titanio 2,546 mg; Talco 1,600 mg; Lecitina 0,160 mg; Goma xantana 0,038 mg; Óxido de hierro rojo 0,006 mg; Óxido de hierro negro 0,008 mg.

En este prospecto

¿Qué es Scemblix® y para qué se utiliza?

¿Qué debe saber usted antes y durante el tratamiento con Scemblix®?

¿Cómo tomar Scemblix®?

Posibles efectos adversos

¿Cómo conservar Scemblix®? Presentaciones

¿Qué es Scemblix® y para qué se utiliza?

Qué es Scemblix®

Los comprimidos recubiertos de 20 mg y 40 mg de Scemblix® contienen la sustancia activa asciminib, que pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de proteína-cinasas.

¿Para qué se utiliza Scemblix®?

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) tratados previamente con dos o más Inhibidores de Tirosina-Cinasas (ITKs).
- LMC Ph+ que en Fase Crónica (FC) presentan la mutación T315I.

¿Cómo actúa Scemblix®?

Scemblix® bloquea la acción de una proteína (BCR-ABL1) de los glóbulos blancos anormales y detiene la división y proliferación de estos.

Si tiene alguna duda respecto a cómo actúa Scemblix® o a los motivos por los que le han recetado este medicamento, pregunte a su médico.

¿Qué debe saber usted antes y durante el tratamiento con Scemblix®?

Siga al pie de la letra todas las instrucciones del médico, que pueden diferir de la información general contenida en este prospecto.

Advertencias y precauciones

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, dígaselo al médico que lo atiende antes de tomar Scemblix®:

- Si padece o ha padecido alguna vez dolor severo en la parte alta del abdomen (inflamación del páncreas, pancreatitis).
- Si tiene o ha tenido alguna vez la infección llamada hepatitis B. Durante el tratamiento con Scemblix®, la hepatitis B puede reactivarse. El médico comprobará cuidadosamente si hay signos de esta infección antes de empezar el tratamiento.

Si presenta alguno de estos síntomas durante el tratamiento con Scemblix®, dígaselo de inmediato al médico que lo atiende:

- Si presenta debilidad, hemorragias o hematomas espontáneos e infecciones frecuentes con signos como fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras bucales (signos de disminución de la actividad de la médula ósea, que acarrea el descenso del número de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas; mielosupresión).
- Si los análisis de sangre muestran que tiene altas concentraciones de unas enzimas llamadas lipasa y amilasa (signos de lesión del páncreas, toxicidad pancreática).

- Si padece un trastorno del corazón o del ritmo cardíaco, como latidos irregulares o una señal eléctrica anormal denominada «prolongación del intervalo QT».
- Si los análisis de sangre muestran que tiene bajas concentraciones de potasio o magnesio (hipopotasemia o hipomagnesemia).
- Si está en tratamiento con medicamentos que pueden tener un efecto no deseado sobre el funcionamiento del corazón (taquicardia helicoidal) (ver «Uso de otros medicamentos»).
- Si sufre dolor de cabeza, mareo, dolor en el pecho o falta de aliento (signos de tensión arterial alta, hipertensión).
- Si presenta erupción, picazón, ronchas, falta de aliento o dificultad para respirar, pitidos (sibilancias) o tos, sensación de vahído, mareo, alteraciones del nivel de conciencia, tensión arterial baja, enrojecimiento de la piel, hinchazón de la cara o la garganta, coloración azulada de los labios, la lengua o la piel (signos de reacción alérgica).

Seguimiento durante el tratamiento con Scemblix®

El médico vigilará regularmente su estado de salud para verificar que el tratamiento está teniendo el efecto deseado.

Durante el tratamiento le harán pruebas cada cierto tiempo, entre ellas, análisis de sangre. Mediante estas pruebas se vigilarán:

- Las cifras de células sanguíneas (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas).
- Las concentraciones de enzimas pancreáticas (amilasa y lipasa).
- Las concentraciones de electrolitos (potasio, magnesio).
- El ritmo cardíaco y la tensión arterial.

Si tiene dudas acerca del modo de acción de Scemblix® o del motivo por el que se lo han recetado, pregunte al médico.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

Scemblix® no debe usarse en niños o adolescentes menores de 18 años. Se desconoce si Scemblix® es seguro y eficaz en niños o adolescentes.

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

Si tiene 65 años o más, puede usar Scemblix® en la misma dosis que los demás adultos.

Uso de otros fármacos (interacciones con otros medicamentos)

- Antes de tomar Scemblix®, dígame a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar algún otro medicamento, incluidos los de venta sin receta, las vitaminas o los suplementos herbarios, ya que podrían interactuar con Scemblix®. En particular, informe al médico si está utilizando:
- Medicamentos para tratar infecciones bacterianas, como claritromicina, telitromicina o troleandomicina.
- Medicamentos para tratar infecciones fúngicas, como itraconazol, ketoconazol o voriconazol.
- Medicamentos para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), como ritonavir, indinavir, nelfinavir o saquinavir.
- Medicamentos para tratar las convulsiones, como carbamazepina, fenobarbital o fenitoína.
- Medicamentos para tratar el dolor o que se utilizan como sedantes antes o durante procedimientos médicos o quirúrgicos, como alfentanilo o fentanilo.

- Medicamentos para tratar la migraña o la demencia, como dihidroergotamina o ergotamina.
- Medicamentos que pueden tener un efecto no deseado sobre las actividades eléctricas del corazón (taquicardia helicoidal, también llamada *torsades de pointes*), como bepridil, cloroquina, claritromicina, halofantrina, haloperidol, metadona, moxifloxacina o pimozida.
- Medicamentos para reducir la capacidad de coagulación de la sangre, como warfarina.
- Medicamentos utilizados para tratar la inflamación grave del intestino o la inflamación grave de las articulaciones reumáticas, como la sulfasalazina.
- Medicamentos utilizados para tratar el cáncer, la inflamación grave de las articulaciones reumáticas o la psoriasis, como el metotrexato.
- Medicamentos utilizados para reducir los niveles de colesterol en la sangre, como pravastatina, atorvastatina, pitavastatina, rosuvastatina y simvastatina.
- Hipérico (también conocido como *Hypericum perforatum* o hierba de san Juan), un medicamento herbario que se utiliza para tratar la depresión y otras enfermedades.

Si no sabe con certeza si el medicamento que está usando es uno de los citados en esta lista, pregunte al médico.

Debe informar al médico si, estando ya en tratamiento con Scemblix®, le recetan un medicamento nuevo.

Toma de Scemblix® con alimentos

No tome Scemblix® con alimentos. Tome Scemblix® al menos 2 horas después y 1 hora antes de cualquier comida. Para más información ver «¿Cómo tomar Scemblix®?».

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período de lactancia, sospecha que podría estar embarazada o planea estarlo, consulte al médico antes de utilizar este medicamento.

El médico le explicará los posibles riesgos de tomar Scemblix® durante el embarazo o la lactancia.

No se sabe si Scemblix® se excreta en la leche materna. Se recomienda no amamantar durante el tratamiento con Scemblix® ni durante al menos 3 días después de la última dosis.

Pacientes mujeres con posibilidad de quedar embarazadas y pacientes varones

Scemblix® puede causar daños al feto. Si es usted una mujer en edad de procrear, el médico que la atiende comprobará si está embarazada y, en caso necesario, le realizará una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Scemblix®.

Si existe la posibilidad de que se quede embarazada, deberá usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Scemblix® y hasta que hayan pasado al menos 3 días desde la última dosis. Pregunte al médico qué métodos anticonceptivos eficaces podría usted utilizar.

Si se queda embarazada o sospecha que puede estarlo después de haber iniciado el tratamiento con Scemblix®, informe de inmediato al profesional sanitario que la atiende.

¿Cómo tomar Scemblix®?

Tome siempre este medicamento exactamente como se lo ha indicado el médico. Si tiene alguna duda, consulte al médico.

No sobrepase la dosis recomendada que le recetó el médico.

¿Qué cantidad de Scemblix® hay que tomar?

El médico le dirá exactamente cuántos comprimidos de Scemblix® debe tomar y cómo tomarlos. Según su respuesta al tratamiento con Scemblix®, puede que el médico le indique que tome una dosis más baja o que deje de tomarlo por un tiempo o definitivamente.

Si toma Scemblix® en dosis diarias totales de 80 mg

La dosis diaria total habitual de Scemblix® es de 80 mg (2 comprimidos de 40 mg de Scemblix® al día). Puede tomar la dosis diaria:

- Una vez al día: Tome 2 comprimidos aproximadamente a la misma hora cada día **O**
- Dos veces al día: Tome 1 comprimido y luego tome otro aproximadamente 12 horas después.

Si toma Scemblix® en dosis de 200 mg dos veces al día

La dosis diaria habitual de Scemblix® es de 200 mg (5 comprimidos de 40 mg de Scemblix®) dos veces al día, cada 12 horas aproximadamente (10 comprimidos al día).

No debe cambiar la dosis o la pauta de administración de Scemblix® sin antes hablar con el médico.

¿Cuándo tomar Scemblix®?

Tomar Scemblix® a la misma hora todos los días lo ayudará a recordar cuándo debe tomarlo.

Tome Scemblix®:

- Al menos 2 horas después de cualquier comida.
- Luego, espere al menos 1 hora antes de volver a comer.

¿Cómo tomar Scemblix®?

Trague los comprimidos de Scemblix® enteros. No rompa, triture ni mastique los comprimidos de Scemblix®.

Duración del tratamiento con Scemblix®

Siga tomando Scemblix® durante el tiempo que le indique el médico.

Es un tratamiento prolongado que puede durar meses o años. El médico vigilará regularmente su estado de salud para verificar que el tratamiento está teniendo el efecto deseado.

Si tiene alguna duda sobre la duración del tratamiento con Scemblix®, hable con su médico.

Si toma más Scemblix® de lo debido

Si ha tomado una cantidad excesiva de Scemblix® o si, por accidente, otra persona toma su medicamento, póngase en contacto con un médico o con el hospital de inmediato para que lo aconsejen. Muéstrelas el envase de Scemblix®. Puede que haya que instaurar un tratamiento médico.

***Ante la eventualidad de una sobredosificación,
concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de
Pediatria Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777***

Página 5 de 8

Si olvidó tomar Scemblix®

Si toma Scemblix® una vez al día

Si han pasado más de 12 horas desde la hora a la que debió tomar Scemblix®, sátese la dosis olvidada y tome la siguiente como de costumbre.

Si toma Scemblix® dos veces al día

Si han pasado más de 6 horas desde la hora a la que debió tomar Scemblix®, sátese la dosis olvidada y tome la siguiente como de costumbre.

Si deja de tomar Scemblix®

No deje de tomar Scemblix®, a menos que se lo indique el médico.

Si tiene alguna otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

Posibles efectos adversos

Como todos los medicamentos, Scemblix® puede causar efectos secundarios, aunque no todos los pacientes los presentan.

Algunos efectos secundarios pueden ser graves

Si presenta algún efecto secundario grave, **deje de tomar este medicamento e informe al médico de inmediato.**

Muy frecuentes: *pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas.*

- Hemorragias o hematomas espontáneos (signos de una cifra baja de plaquetas, trombocitopenia)
- Fiebre, dolor de garganta, infecciones frecuentes (signos de una cifra baja de glóbulos blancos, neutropenia)

Poco Frecuentes: *pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas.*

- Latidos cardíacos irregulares, alteración de la actividad eléctrica del corazón (prolongación del intervalo QT)
- Fiebre superior a 38 °C unida a cifras bajas de glóbulos blancos (neutropenia febril)

Otros posibles efectos secundarios

A continuación, se enumeran otros efectos secundarios. Si se tornan severos, consulte a su médico.

Muy frecuentes: *pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas.*

- Infecciones nasales y de garganta (infección de las vías respiratorias altas)
- Cansancio, fatiga, palidez de la piel (posibles signos de cifras bajas de glóbulos rojos, anemia)
- Dolor de cabeza, mareo, dolor en el pecho o falta de aliento (signos de tensión arterial alta, hipertensión)
- Dolor de cabeza
- Mareo
- Tos
- Vómitos
- Diarrea
- Náuseas

- Dolor abdominal
- Erupción
- Dolor en los músculos, los huesos o las articulaciones (dolor musculoesquelético)
- Dolor articular (artralgia)
- Cansancio (fatiga)
- Picazón (prurito)

Frecuentes: *pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas.*

- Fiebre, tos, dificultad para respirar, pitidos (sibilancias) (signos de infecciones de las vías respiratorias bajas)
- Influenza (gripe)
- Pérdida de apetito
- Visión borrosa
- Ojos secos
- Palpitaciones
- Dolor en el pecho, tos, hipo, respiración acelerada, acumulación de líquido entre los pulmones y la cavidad torácica que, si es severa, podría hacer que se quede sin aliento (derrame pleural)
- Falta de aliento, dificultad para respirar (signos de disnea)
- Dolor en el pecho (dolor torácico no cardíaco)
- Dolor severo en la parte alta del abdomen (signo de inflamación del páncreas, pancreatitis)
- Erupción con picazón (urticaria)
- Fiebre (pirexia)
- Hinchazón generalizada (edema)

Poco frecuentes: *pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas.*

- Reacción alérgica que puede incluir sarpullido, urticaria, dificultad para respirar o presión arterial baja (hipersensibilidad)

Resultados anormales de los análisis de sangre

Es posible que, durante el tratamiento con Scemblix®, los resultados de los análisis de sangre sean anormales, lo cual puede proporcionar al médico información sobre el funcionamiento de sus órganos. Por ejemplo:

Muy frecuentes: *pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas.*

- Concentración elevada de las enzimas lipasa y amilasa (función pancreática)
- Concentración elevada de las enzimas llamadas transaminasas, que comprenden la alanina-transaminasa (ALT), la aspartato-transaminasa (AST) y la γ -glutamyl-transferasa (GGT) (función hepática)
- Concentración elevada de grasas y lípidos (dislipidemia)

Frecuentes: *pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas.*

- Concentración elevada de bilirrubina (función hepática)
- Concentración elevada de creatina-cinasa (función muscular)

Si nota algún efecto secundario no enumerado en este prospecto, informe al médico.

¿Cómo conservar Scemblix®?

Conservar a menos de 25°C y proteger de la humedad.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Presentaciones

Scemblix® 20 mg: Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos de 20 mg.

Scemblix® 40 mg: Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos de 40 mg.

Ante cualquier inconveniente con el producto
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación - Certificado N°
59.827

®Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina. Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic -
Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Este Medicamento es Libre de Gluten.



BPL: 05 May 2023

Tracking number: 2023-PSB/GLC-1355-s



IMIRTZIAN Sergio
CUIL 20176058030

Página 8 de 8



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-62184071- NOVARTIS - inf pacientes - Certificado N59.827

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.05 08:05:46 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.05 08:05:48 -03:00