

N/Réf. : 6 267 806 8 / 6 713 785 3

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DES MEDICAMENTS**

**« SCEMBLIX 20 mg, comprimés pelliculés »
et
« SCEMBLIX 40 mg, comprimés pelliculés »**

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 06 janvier 2022

Nom du demandeur : Novartis

Dénomination des médicaments : SCEMBLIX 20 mg, comprimés pelliculés

SCEMBLIX 40 mg, comprimés pelliculés

DCI/nom de code : asciminib

Indication thérapeutique revendiquée :

Traitement en monothérapie des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique sans mutation T315I :

- précédemment traités par tous les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) disponibles sur le marché et ayant rechuté, ou réfractaires ou intolérants aux ITK d'après l'évaluation du médecin ; ou
- ayant été précédemment traités par au moins 3 ITK et pour qui le traitement par les ITK restants est contre-indiqué.

Avis de l'ANSM :

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments «SCEMBLIX 20 mg comprimés pelliculés » et «SCEMBLIX 40 mg comprimés pelliculés » dans l'indication thérapeutique :

« Traitement en monothérapie des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique sans mutation T315I :

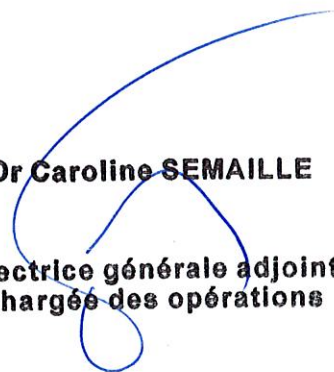
- précédemment traités par tous les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) disponibles sur le marché et ayant rechuté, ou réfractaires ou intolérants aux ITK d'après l'évaluation du médecin ; ou
- ayant été précédemment traités par au moins 3 ITK et pour qui le traitement par les ITK restants est contre-indiqué. »

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Date :

Signature :

01 AVR. 2022



Dr Caroline SEMAILLE

**Directrice générale adjointe
chargée des opérations**

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Annexe 2: RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Le laboratoire a déposé la même documentation pharmaceutique, toxicologique/préclinique et clinique que celle déposée dans le cadre de la demande d'AMM centralisée qui est en cours d'évaluation. Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique :

Des questions, sur le dossier d'AMM de caractère mineur, ont été soulevées. Aucun des points soulevés ne met en cause la sécurité de l'asciminib dans le cadre de l'indication thérapeutique et les conditions de son utilisation revendiquées dans le cadre de cette demande d'accès précoce. Aussi, la qualité pharmaceutique est suffisamment démontrée à ce stade.

- Au plan toxicologique/préclinique :

Les données toxicologiques/précliniques soumises sont à ce jour estimées suffisantes pour garantir la sécurité des patients dans les conditions de son utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

Au plan clinique :

Besoin médical / nombre de patients estimés :

La leucémie myéloïde chronique (LMC) fait partie des syndromes myéloprolifératifs. Dans 95% des cas, l'anomalie génétique en cause est le chromosome de Philadelphie (9 ; 22), à l'origine de la synthèse de la protéine BCR-ABL1 entraînant la production incontrôlée de leucocytes par la moelle osseuse. En l'absence de traitement, l'évolution la plus redoutée de la LMC est la transformation en leucémie aiguë, associée à un mauvais pronostic.

En France, l'incidence entre 1 et 1.5 cas /100 000 représente environ 900 nouveaux cas par ans, pour environ 12 000 patients au total. La population ciblée par cette demande d'AAP est de 50 à 100 nouveaux patients vu l'indication en dernière ligne.

Le stade de la pathologie et l'absence d'alternative confirment un besoin médical élevé de cette molécule dans cette indication.

En se basant sur le nombre d'accès compassionnel délivrés sur l'année 2021 en France dans cette même indication, le nombre de patients éligibles à ce traitement par an est estimé entre 50 et 100.

Efficacité

L'indication revendiquée dans le cadre de l'AMM européenne, en cours d'instruction, est :

« Traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique à chromosome de Philadelphie positif en phase chronique précédemment traités par deux ou plus inhibiteur de tyrosine kinase »

Une étude pivot et une étude de support soutiennent la demande d'AMM et la demande d'accès précoce ; il s'agit respectivement de l'étude de **Phase III ASCEMBL** et de l'étude de phase I **CABL001X2101**.

A ce jour, les points d'attention dans le cadre de l'évaluation de l'AMM européenne portent notamment sur l'indication afin de ne pas inclure les patients présentant la mutation T315I. Ces patients étaient en effet exclus de l'étude pivotale et ne sont pas concernés par l'indication revendiquée dans le cadre de cet accès précoce qui concerne les patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique sans mutation T315I.

L'étude phase III ASCEMBL montre une efficacité significativement supérieure à celle du bosutinib actuellement indiqué dès la seconde ligne pour les patients atteints de LMC en phase chronique.

La dose proposée de 80mg en deux prises par jour s'est avérée être efficace (c'est-à-dire statistiquement et cliniquement significativement supérieure au bosutinib, traitement comparateur dans l'étude pivot).

Le critère primaire d'efficacité, la réponse moléculaire (MMR), est significativement supérieur dans le bras asciminib à 60 semaines (32.48% IC 25.24 ; 40.41 pour asciminib contre 14.47% IC 7.45 ; 24.42 pour bosutinib), Parmi les critères secondaires de l'étude :

- La réponse cytogénétique à 24 semaines est 17% supérieure (IC95% : 3.62% - 31%) pour asciminib comparativement au bosutinib, le temps avant obtention de réponse cytogénétique est comparable entre les deux produits
- Le temps avant obtention de la MMR est de 15.6 semaines contre 24 semaines pour le comparateur
- La survie sans progression (PSF) est de 14.4 mois contre 13.2 mois dans les données préliminaires

Il est important de noter que la moitié des patients de l'étude étaient traités en 4^e ligne ou plus.

Le bosutinib n'étant pas efficace sur la mutation T315I, aucun patient présentant cette mutation n'a été inclus à l'étude pivot, ce qui justifie la population couverte par cette demande d'AAP.

Il est à noter que la FDA a également approuvé, en octobre 2021, le traitement par asciminib dans les indications suivantes :

« Traitement des patients adultes atteints :

- de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif en phase chronique (LMC-PC Ph+) précédemment traités par deux ou plus inhibiteurs de tyrosine kinase.
- de LMC Ph+ en phase chronique porteur de la mutation T315I »

Sécurité

L'analyse des données de sécurité clinique montre que l'asciminib présente un profil de tolérance comparable à celui des ITK actuellement disponibles et indiqués dans des lignes thérapeutiques antérieures à celle de l'asciminib.

Parmi les effets indésirables rencontrés le plus fréquemment pour asciminib, sont observés des effets de type hématologique (thrombocytopénie, neutropénie) gérables en pratique clinique.

Une surveillance particulière concernant les crises vaso-occlusives et les effets indésirables cardio-vasculaires en général doit être mise en place de manière continue durant l'intégralité de la durée de traitement afin d'assurer au mieux la sécurité des patients éligibles à ce traitement.

Au total, les données d'efficacité et de tolérance sont estimées suffisantes et suggèrent un rapport bénéfice/risque favorable dans l'indication revendiquée.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament SCEMBLIX dans le « traitement en monothérapie des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique sans mutation T315I :

- précédemment traités par tous les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) disponibles sur le marché et ayant rechuté, ou réfractaires ou intolérants aux ITK d'après l'évaluation du médecin ; ou
- ayant été précédemment traités par au moins 3 ITK et pour qui le traitement par les ITK restants est contre-indiqué. »

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe.

Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Scemblix 20 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Scemblix 20 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 21,62 mg de chlorhydrate d'asciminib équivalent à 20 mg d'asciminib.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 43 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Scemblix 20 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé jaune pâle, rond, biconvexe, à bords biseautés, d'environ 6 mm de diamètre, portant le logo Novartis sur une face et « 20 » sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement en monothérapie des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique sans mutation T315I :

- précédemment traités par tous les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) disponibles sur le marché et ayant rechuté, ou réfractaires ou intolérants aux ITK d'après l'évaluation du médecin ; ou
- ayant été précédemment traités par au moins 3 ITK et pour qui le traitement par les ITK restants est contre-indiqué.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par Scemblix doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la leucémie.

Posologie

La dose quotidienne totale recommandée de Scemblix est de 80 mg. Scemblix doit être pris par voie orale à raison de 40 mg deux fois par jour à environ 12 heures d'intervalle.

Toute modification du schéma posologique sera réalisée à la discrétion du prescripteur, si nécessaire pour la prise en charge du patient.

Oubli de dose

Si l'oubli de la dose remonte à plus de 6 heures environ, la dose oubliée ne doit pas être prise et la dose suivante doit être prise au moment prévu.

Durée du traitement

Le traitement par asciminib doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce qu'il entraîne une toxicité inacceptable.

Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables

Pour la prise en charge des effets indésirables, la dose peut être réduite en fonction de la sécurité et tolérance de chaque patient, comme indiqué dans le Tableau 1.

Si les effets indésirables sont pris en charge efficacement, le traitement par asciminib peut être repris comme indiqué dans le Tableau 1. Il doit être arrêté définitivement chez les patients ne tolérant pas une dose quotidienne totale de 40 mg.

Tableau 1 Modification de la dose d'asciminib

Dose initiale	Dose réduite	Dose de reprise
40 mg deux fois par jour	20 mg deux fois par jour	40 mg deux fois par jour

La modification posologique recommandée pour la prise en charge d'effets indésirables particuliers est présentée dans le Tableau 2.

Tableau 2 Schéma de modification de la dose d'asciminib pour la prise en charge des effets indésirables

Effet indésirable	Modification posologique
Thrombopénie et/ou neutropénie PN < $1,0 \times 10^9/L$ et/ou plaquettes < $50 \times 10^9/L$	Suspendre l'administration de l'asciminib jusqu'à résolution à PN $\geq 1 \times 10^9/L$ et/ou plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$. En cas de résolution : • Dans les 2 semaines : reprendre à la dose initiale. • Après plus de 2 semaines : reprendre à dose réduite. En cas de récurrence d'une thrombopénie sévère et/ou d'une neutropénie sévère, suspendre l'administration de l'asciminib jusqu'à résolution à PN $\geq 1 \times 10^9/L$ et plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$, puis reprendre à dose réduite.
Élévation asymptomatique de l'amylase et/ou de la lipase Élévation > $2,0 \times LSN$	Suspendre l'administration de l'asciminib jusqu'à résolution à < $1,5 \times LSN$. • En cas de résolution : reprendre à dose réduite. En cas de récurrence des événements à dose réduite, arrêter définitivement le traitement. • En l'absence de résolution : arrêter définitivement le traitement. Réaliser des examens diagnostiques pour exclure une pancréatite.
Effets indésirables non hématologiques Effets indésirables de grade 3 ou plus ¹	Suspendre l'administration de l'asciminib jusqu'à résolution à un grade 1 ou moins. • En cas de résolution : reprendre à dose réduite. • En l'absence de résolution : arrêter définitivement le traitement.
PN : polynucléaires neutrophiles ; LSN : limite supérieure de la normale ¹ Selon les critères communs de terminologie pour les événements indésirables (CTCAE) version 4.03.	

Populations particulièresPatients âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Scemblix chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Scemblix doit être pris par voie orale. Les comprimés pelliculés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau et ne doivent pas être cassés, écrasés ni mâchés.

Les comprimés doivent être pris par voie orale en dehors des repas (voir rubrique 5.2). La consommation d'aliments doit être évitée pendant au moins 2 heures avant et 1 heure après la prise d'asciminib (voir rubrique 5.2).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Myélosuppression

Des cas de thrombopénie, de neutropénie et d'anémie sont survenus chez des patients recevant de l'asciminib. Des thrombopénies et neutropénies sévères (grade 3 ou 4 selon la classification CTCAE du NCI) ont été rapportées pendant le traitement par asciminib (voir rubrique 4.8). La myélosuppression était généralement réversible et prise en charge par une interruption temporaire du traitement. La numération formule sanguine doit être contrôlée toutes les deux semaines pendant les 3 premiers mois de traitement puis une fois par mois, ou lorsque cela est cliniquement indiqué. Les signes et les symptômes de myélosuppression doivent être surveillés.

En fonction de la sévérité de la thrombopénie et/ou de la neutropénie, il est nécessaire de réduire la dose, de suspendre temporairement l'administration du traitement ou de l'arrêter définitivement, comme indiqué dans le Tableau 2 (voir rubrique 4.2).

Toxicité pancréatique

Une pancréatite et une élévation asymptomatique des taux sériques de lipase et d'amylase, y compris des réactions sévères, sont survenues chez des patients recevant de l'asciminib (voir rubrique 4.8).

Les taux sériques de lipase et d'amylase doivent être évalués tous les mois pendant le traitement par asciminib ou lorsque cela est cliniquement indiqué. Les signes et les symptômes de toxicité pancréatique doivent être surveillés. Une surveillance plus fréquente s'impose chez les patients ayant des antécédents de pancréatite. Si l'élévation des taux sériques de lipase et d'amylase s'accompagne de symptômes abdominaux, le traitement doit être temporairement suspendu et des examens diagnostiques appropriés doivent être envisagés pour exclure une pancréatite (voir rubrique 4.2).

En fonction de la sévérité de l'élévation des taux sériques de lipase et d'amylase, il est nécessaire de réduire la dose, de suspendre temporairement l'administration du traitement ou de l'arrêter définitivement, comme indiqué dans le Tableau 2 (voir rubrique 4.2).

Allongement de l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QT est survenu chez des patients recevant de l'asciminib (voir rubrique 4.8).

Il est recommandé de réaliser un électrocardiogramme avant le début du traitement par asciminib, et d'effectuer une surveillance pendant le traitement lorsque cela est cliniquement indiqué. Il convient de corriger toute hypokaliémie et toute hypomagnésémie avant l'administration de l'asciminib, et d'effectuer une surveillance pendant le traitement lorsque cela est cliniquement indiqué.

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de l'asciminib avec des médicaments présentant un risque connu de torsades de pointes (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Hypertension

Une hypertension, y compris une hypertension sévère, est survenue chez des patients recevant de l'asciminib (voir rubrique 4.8).

Toute hypertension doit être surveillée et prise en charge avec un traitement antihypertenseur standard pendant le traitement par asciminib lorsque cela est cliniquement indiqué.

Réactivation de l'hépatite B

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) sont survenus chez des patients porteurs chroniques de ce virus après l'administration d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ciblant BCR-ABL. Une éventuelle infection par le VHB doit être recherchée avant le début du traitement par asciminib. Chez les porteurs du VHB qui nécessitent un traitement par asciminib, les signes et les symptômes d'infection active par le VHB doivent être étroitement surveillés pendant toute la durée du traitement et pendant plusieurs mois après la fin du traitement.

Lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments présentant un risque connu de torsades de pointes

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de l'asciminib avec des médicaments présentant un risque connu de torsades de pointes, notamment, le bépéridil, la chloroquine, la clarithromycine, l'halofantrine, l'halopéridol, la méthadone, la moxifloxacine ou le pimozide (voir rubrique 5.2).

Médicaments susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques d'asciminib

Inducteurs puissants du CYP3A4

La co-administration d'un inducteur puissant du CYP3A4 (rifampicine) a diminué de 15 % l'ASC_{inf} de l'asciminib et a augmenté de 9 % sa C_{max} chez des sujets sains ayant reçu une dose unique de 40 mg d'asciminib. Des modèles pharmacocinétiques physiologiques (*physiologically-based pharmacokinetic*, PBPK) prédisent que la co-administration d'asciminib à raison de 80 mg une fois par jour avec de la rifampicine diminuerait l'ASC_{tau} et la C_{max} de l'asciminib de respectivement 52 % et 23 %.

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de l'asciminib avec des inducteurs puissants du CYP3A, tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*). Aucune adaptation de la posologie de l'asciminib n'est nécessaire.

Médicaments dont les concentrations plasmatiques sont susceptibles d'être modifiées par l'asciminib

Substrats du CYP3A4 à index thérapeutique étroit

La co-administration de l'asciminib avec un substrat du CYP3A4 (midazolam) a augmenté l'ASC_{inf} et la C_{max} du midazolam de respectivement 28 % et 11 % chez des sujets sains ayant reçu l'asciminib à raison de 40 mg deux fois par jour. Des modèles PBPK prédisent que la co-administration d'asciminib à raison de 80 mg une fois par jour augmenterait l'ASC_{inf} et la C_{max} du midazolam de respectivement 24 % et 17 %.

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de l'asciminib avec des substrats du CYP3A4 connus pour avoir un index thérapeutique étroit, tels que le fentanyl, l'alfentanil, la dihydroergotamine ou l'ergotamine (voir rubrique 5.2). Aucune adaptation de la posologie de l'asciminib n'est nécessaire.

Substrats du CYP2C9

La co-administration de l'asciminib avec un substrat du CYP2C9 (warfarine) a augmenté l'ASC_{inf} et la C_{max} de la S-warfarine de respectivement 41 % et 8 % chez des sujets sains ayant reçu l'asciminib à raison de 40 mg deux fois par jour. Des modèles PBPK prédisent que la co-administration d'asciminib à raison de 80 mg une fois par jour augmenterait l'ASC_{inf} et la C_{max} de la S-warfarine de respectivement 52 % et 4 %.

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de l'asciminib avec des substrats du CYP2C9 connus pour avoir un index thérapeutique étroit, tels que la phénytoïne ou la warfarine (voir rubrique 5.2). Aucune adaptation de la posologie de l'asciminib n'est nécessaire.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent faire un test de grossesse avant de commencer un traitement par asciminib.

Les femmes en âge de procréer sexuellement actives doivent utiliser une contraception efficace (méthodes associées à un taux de grossesse inférieur à 1 %) pendant le traitement par asciminib et pendant au moins 3 jours après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'asciminib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Asciminib n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. La patiente doit être informée de l'existence d'un risque potentiel pour le fœtus si l'asciminib est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant son traitement par asciminib.

Allaitement

On ne sait pas si l'asciminib/les métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Il n'existe pas de données sur les effets de l'asciminib sur le nouveau-né/nourrisson allaité ou la production de lait. En raison du risque d'effets indésirables graves chez le nouveau-né/nourrisson allaité, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement pendant au moins 3 jours après l'arrêt du traitement par asciminib.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet de l'asciminib sur la fertilité humaine. Dans les études de fertilité conduites chez le rat, l'asciminib n'a pas affecté la fonction de reproduction chez les rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'asciminib n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, il est recommandé aux patients qui présentent des étourdissements, de la fatigue ou tout autre effet indésirable (voir rubrique 4.8) pouvant altérer leur capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, de ne pas pratiquer ces activités tant que ces effets indésirables sont présents.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables de tout grade les plus fréquents (incidence ≥ 20 %) chez les patients recevant de l'asciminib étaient : douleur musculosquelettique (36,2 %), infections des voies respiratoires supérieures (28,1 %), thrombopénie (27,5 %), fatigue (25,8 %), céphalées (23,6 %), augmentation des enzymes pancréatiques (21,3 %), arthralgie (21,3 %) et nausées (20,2 %).

Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents (incidence ≥ 5 %) chez les patients recevant de l'asciminib étaient les suivants : thrombopénie (18,5 %), neutropénie (15,7 %), augmentation des enzymes pancréatiques (12,4 %), hypertension (8,4 %) et anémie (5,3 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 12,1 % des patients recevant de l'asciminib. Les effets indésirables graves les plus fréquents (incidence ≥ 1 %) étaient : épanchement pleural (2,5 %), infections des voies respiratoires inférieures (2,2 %), thrombopénie (1,7 %), fièvre (1,4 %), pancréatite (1,1 %), douleur thoracique non cardiaque (1,1 %) et vomissements (1,1 %).

Le profil de sécurité attendu de l'asciminib à la posologie de 80 mg une fois par jour est similaire à celui de la posologie de 40 mg deux fois par jour d'après une analyse de la relation exposition-tolérance.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le profil de sécurité global de l'asciminib a été évalué chez 356 patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique (PC) et accélérée (PA) dans l'étude pivot de phase III A2301 (ASCEMBL) et dans l'étude de phase I X2101. Dans l'étude ASCEMBL, les patients ont reçu de l'asciminib en monothérapie à raison de 40 mg deux fois par jour. Dans l'étude X2101, les patients ont reçu de l'asciminib en monothérapie à des doses allant de 10 à 200 mg deux fois par jour et de 80 à 200 mg une fois par jour. Pour ces données poolées, la durée médiane d'exposition à l'asciminib était de 89 semaines (intervalle : 0,1 - 342 semaines).

Les effets indésirables survenus dans les études cliniques (Tableau 3) sont listés selon le système de classification par organe MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence, les effets les plus fréquents apparaissant en premier. Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable est basée sur la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 3 Effets indésirables observés avec l'asciminib dans les études cliniques

Classe de systèmes d'organes	Catégorie de fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Très fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures ¹
	Fréquent	Infection des voies respiratoires inférieures ² , grippe
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Thrombopénie ³ , neutropénie ⁴ , anémie ⁵
	Peu fréquent	Neutropénie fébrile
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Dyslipidémie ⁶
	Fréquent	Appétit diminué
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées, étourdissement
Affections oculaires	Très fréquent	Sécheresse oculaire, vision trouble
Affections cardiaques	Très fréquent	Palpitations
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypertension ⁷
Affections respiratoires thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Toux
	Fréquent	Épanchement pleural, dyspnée, douleur thoracique non cardiaque
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Enzymes pancréatiques augmentées ⁸ , vomissements, diarrhée, nausées, douleur abdominale ⁹
	Fréquent	Pancréatite ¹⁰
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	Enzymes hépatiques augmentées ¹¹
	Fréquent	Bilirubine sanguine augmentée ¹²
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Éruption cutanée ¹³
	Fréquent	Urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleur musculosquelettique ¹⁴ , arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue ¹⁵ , prurit
	Fréquent	Fièvre ¹⁶ , œdème ¹⁷
Investigations	Fréquent	Créatine phosphokinase sanguine augmentée
	Peu fréquent	Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme

- 1 « Infection des voies respiratoires supérieures » inclut : infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, pharyngite et rhinite.
- 2 « Infections des voies respiratoires inférieures » incluent : pneumonie, bronchite et trachéobronchite.
- 3 « Thrombopénie » inclut : thrombopénie et numération plaquettaire diminuée.
- 4 « Neutropénie » inclut : neutropénie et numération des neutrophiles diminués.
- 5 « Anémie » inclut : anémie, hémoglobine diminuée, anémie normocytaire.
- 6 « Dyslipidémie » inclut : hypertriglycéridémie, cholestérol sanguin augmenté, hypercholestérolémie, triglycérides sanguins augmentés, hyperlipidémie et dyslipidémie.
- 7 « Hypertension » inclut : hypertension et pression artérielle augmentée.
- 8 « Enzymes pancréatiques augmentées » inclut : lipase augmentée, amylase augmentée et hyperlipasémie.
- 9 « Douleur abdominale » inclut : douleur abdominale et douleur abdominale haute.
- 10 « Pancréatite » inclut : pancréatite et pancréatite aiguë.
- 11 « Enzymes hépatiques augmentées » inclut : alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée et transaminases augmentées.
- 12 « Bilirubine sanguine augmentée » inclut : bilirubine sanguine augmentée, bilirubine conjuguée augmentée et hyperbilirubinémie.
- 13 « Éruption cutanée » inclut : éruption cutanée et éruption maculopapuleuse.
- 14 « Douleur musculosquelettique » inclut : extrémités douloureuses, dorsalgie, myalgie, douleur osseuse, douleur musculosquelettique, cervicalgie, douleur musculosquelettique du thorax, gêne musculosquelettique.
- 15 « Fatigue » inclut : fatigue et asthénie.
- 16 « Fièvre » inclut : fièvre et température augmentée.
- 17 « Œdème » inclut : œdème et œdème périphérique.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Myélosuppression

Une thrombopénie est survenue chez 27,5 % des patients recevant de l'asciminib, avec des réactions de grade 3 et 4 rapportées respectivement chez 6,7 % et 11,8 % des patients. Chez les patients présentant une thrombopénie de grade ≥ 3 , le délai médian de survenue de la première réaction était de 6 semaines (intervalle : 0,14-64 semaines), avec une durée médiane de réaction de 1,71 semaine (IC 95 %, intervalle : 1,43-2 semaines). Sur les patients présentant une thrombopénie, 2 % ont arrêté définitivement l'asciminib, et l'administration a été temporairement suspendue chez 12,6 % des patients en raison de l'effet indésirable.

Une neutropénie est survenue chez 19,4 % des patients recevant de l'asciminib, avec des réactions de grade 3 et 4 rapportées respectivement chez 7,6 % et 8,1 % des patients. Chez les patients présentant une neutropénie de grade ≥ 3 , le délai médian de survenue de la première réaction était de 6 semaines (intervalle : 0,14-180 semaines), avec une durée médiane de réaction de 1,7 semaine (IC 95 %, intervalle : 1,29-2 semaines). Sur les patients présentant une neutropénie, 1,1 % ont arrêté définitivement l'asciminib, et l'administration a été temporairement suspendue chez 9,6 % des patients en raison de l'effet indésirable.

Une anémie est survenue chez 12,6 % des patients recevant de l'asciminib, avec des réactions de grade 3 survenues chez 5,3 % des patients. Chez les patients présentant une anémie de grade ≥ 3 , le délai médian de survenue de la première réaction était de 30 semaines (intervalle : 0,4-207 semaines), avec une durée médiane de réaction de 0,9 semaine (IC 95 %, intervalle : 0,4-2,1 semaines). Sur les patients présentant une anémie, l'administration de l'asciminib a été temporairement suspendue chez 0,6 % des patients en raison de l'effet indésirable.

Toxicité pancréatique

Une pancréatite est survenue chez 2,5 % des patients recevant de l'asciminib, avec des réactions de grade 3 survenues chez 1,1 % des patients. Toutes ces réactions se sont produites dans l'étude de phase I (X2101). Sur les patients présentant une pancréatite, 0,6 % ont arrêté définitivement l'asciminib, et l'administration d'asciminib a été temporairement suspendue chez 1,1 % en raison de l'effet indésirable. Une élévation asymptomatique des taux sériques de lipase et d'amylase est survenue chez 21,3 % des patients recevant de l'asciminib, avec des réactions de grade 3 et 4 survenues respectivement chez 10,1 % et 2,2 % des patients. Sur les patients présentant une élévation des enzymes pancréatiques, l'asciminib a été arrêté définitivement chez 2 % des patients en raison de l'effet indésirable.

Allongement de l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme est survenu chez 0,8 % des patients recevant de l'asciminib. Dans l'étude clinique ASCEMBL, un patient a présenté un intervalle QTcF de plus de 500 millisecondes (ms) avec une augmentation de plus de 60 ms par rapport à la valeur initiale.

Hypertension

Une hypertension est survenue chez 18 % des patients recevant de l'asciminib, avec des réactions de grade 3 et 4 rapportées respectivement chez 8,1 % et 0,3 % des patients. Chez les patients présentant une hypertension de grade ≥ 3 , le délai médian de survenue du premier événement était de 14 semaines (intervalle : 0,1-156 semaines). Sur les patients présentant une hypertension, l'administration de l'asciminib a été temporairement suspendue chez 0,8 % des patients en raison de l'effet indésirable.

Anomalies biologiques

Une anomalie biologique à type de diminution des taux de phosphates est survenue chez 16,7 % (tous grades) et 6,4 % (grade 3/4) des 156 patients recevant de l'asciminib à raison de 40 mg deux fois par jour.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT-RD).

4.9. Surdosage

Dans les études cliniques, l'asciminib a été administré à des doses allant jusqu'à 280 mg deux fois par jour sans aucun signe de toxicité accrue.

Des mesures générales de prise en charge ainsi qu'un traitement symptomatique doivent être mis en place en cas de suspicion de surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, Code ATC : L01EA06

Mécanisme d'action

L'asciminib est un inhibiteur puissant de la tyrosine kinase ABL/BCR-ABL1. L'asciminib inhibe l'activité kinase d'ABL1 de la protéine de fusion BCR-ABL1, en ciblant spécifiquement la poche du myristoyl d'ABL.

Effets pharmacodynamiques

In vitro, l'asciminib inhibe l'activité tyrosine kinase d'ABL1 avec des valeurs moyennes de CI_{50} inférieures à 3 nM. Dans des cellules cancéreuses dérivées de patients, l'asciminib inhibe spécifiquement la prolifération des cellules porteuses de BCR-ABL1 avec des valeurs de CI_{50} comprises entre 1 et 25 nM. Dans des cellules conçues pour exprimer soit la forme de type sauvage, soit la forme mutante T315I de BCR-ABL1, l'asciminib inhibe la croissance cellulaire avec des valeurs moyennes de CI_{50} de $0,61 \pm 0,21$ et $7,64 \pm 3,22$ nM, respectivement.

Dans des modèles murins de xénogreffes de LMC, l'asciminib a inhibé de manière dose-dépendante la croissance des tumeurs porteuses soit de la forme de type sauvage, soit de la forme mutante T315I de BCR-ABL1, une régression tumorale étant observée à des doses supérieures à 7,5 mg/kg ou 30 mg/kg deux fois par jour, respectivement.

Électrophysiologie cardiaque

Le traitement par asciminib est associé à un allongement de l'intervalle QT lié à l'exposition.

La corrélation entre la concentration d'asciminib et la variation moyenne estimée par rapport à la valeur initiale de l'intervalle QT corrigé selon la formule de Fridericia ($\Delta QTcF$) a été évaluée chez 239 patients atteints de LMC Ph+ ou de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) Ph+ recevant de l'asciminib à des doses allant de 10 à 280 mg deux fois par jour et de 80 à 200 mg une fois par jour. La $\Delta QTcF$ moyenne estimée était de 3,35 ms

(borne supérieure de l'IC 90 % : 4,43 ms) pour la posologie de 40 mg deux fois par jour et de 3,64 ms (borne supérieure de l'IC 90 % : 4,68 ms) pour la posologie de 80 mg une fois par jour. Voir rubrique 4.4.

Efficacité et sécurité cliniques

LMC-PC Ph+

L'efficacité et la sécurité cliniques de l'asciminib dans le traitement des patients atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+) en cas d'échec thérapeutique ou d'intolérance à au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase ont été évaluées dans l'étude de phase III multicentrique, randomisée, contrôlée *versus* comparateur actif et en ouvert ASCEMBL. La résistance au dernier ITK a été définie selon l'un des éléments suivants : absence de réponse hématologique ou cytogénétique à 3 mois ; BCR-ABL1 (sur l'échelle internationale, EI) > 10 % à 6 mois ou plus ; > 65 % de métaphases Ph+ à 6 mois ou > 35 % à 12 mois ou plus ; perte à tout moment de la réponse hématologique complète (RHC), de la réponse cytogénétique partielle (RCyP), de la réponse cytogénétique complète (RCyC) ou de la réponse moléculaire majeure (RMM) ; nouvelles mutations de BCR-ABL1 pouvant entraîner à tout moment une résistance au médicament étudié ou une évolution clonale des métaphases Ph+. L'intolérance au dernier ITK a été définie comme une toxicité non-hématologique ne répondant pas à un traitement optimal, ou comme une toxicité hématologique récurrente après une réduction de la posologie à la plus faible dose recommandée.

Dans cette étude, 233 patients ont été randomisés selon un ratio de 2:1 et stratifiés en fonction de la réponse cytogénétique majeure (RCyM) à l'inclusion pour recevoir l'asciminib à raison de 40 mg deux fois par jour (N = 157) ou le bosutinib à raison de 500 mg une fois par jour (N = 76). Les patients pour lesquels la présence d'une mutation T315I et/ou V299L avait été identifiée à tout moment avant l'entrée dans l'étude n'ont pas été inclus dans ASCEMBL. Les patients ont poursuivi le traitement jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ou d'un échec du traitement.

Les patients atteints de LMC-PC Ph+ étaient à 51,5 % de sexe féminin et à 48,5 % de sexe masculin avec un âge médian de 52 ans (intervalle : 19-83 ans). Sur les 233 patients, 18,9 % étaient âgés de 65 ans ou plus, et 2,6 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Les patients étaient caucasiens (74,7 %), asiatiques (14,2 %) et noirs (4,3 %). Sur les 233 patients, 80,7 % et 18 % avaient un indice de performance de l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de respectivement 0 ou 1. Les patients qui avaient précédemment reçu 2, 3, 4 et ≥ 5 lignes antérieures d'ITK représentaient respectivement 48,1 %, 31,3 %, 14,6 % et 6 %.

La durée médiane du traitement était de 67 semaines (intervalle : 0,1-162 semaines) pour les patients recevant de l'asciminib et de 30 semaines (intervalle : 1-149 semaines) pour les patients recevant du bosutinib.

Résultats

Le critère d'évaluation principal de l'étude était le taux de RMM à 24 semaines. La RMM est définie comme un ratio BCR-ABL1 (EI) ≤ 0,1 %. Un critère d'évaluation secondaire était le taux de RCyC à 24 semaines. La RCyC est définie comme l'absence de métaphase Ph+ dans la moelle osseuse avec un minimum de 20 métaphases examinées.

Les principaux résultats d'efficacité de l'étude ASCEMBL sont résumés dans le Tableau 4.

Tableau 4 Résultats d'efficacité chez les patients traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase (ASCEMBL)

	Asciminib 40 mg deux fois par jour	Bosutinib 500 mg une fois par jour	Différence (IC 95 %)	Valeur de p
Taux de RMM, % (IC 95 %) à 24 semaines	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
Taux de RCyC, % (IC 95 %) à 24 semaines	N = 103³ 40,78 (31,20 ; 50,90)	N = 62³ 24,19 (14,22 ; 36,74)	17,30 (3,62 ; 30,99)	Non testé formellement
¹ Lors de l'ajustement sur la réponse cytogénétique majeure à l'inclusion				
² Test bilatéral de Cochrane-Mantel-Haenszel stratifié en fonction de la réponse cytogénétique majeure à l'inclusion				
³ Analyse de la RCyC basée sur les patients qui n'étaient pas en RCyC à l'inclusion				

Dans l'étude ASCEMBL, 12,7 % des patients traités par asciminib et 13,2 % des patients recevant du bosutinib avaient une ou plusieurs mutations de BCR-ABL1 détectées à l'inclusion. Une RMM à 24 semaines a été observée chez 35,3 % et 24,8 % des patients recevant de l'asciminib respectivement avec ou sans mutation de BCR-ABL1 à l'inclusion. Une RMM à 24 semaines a été observée chez 25 % et 11,1 % des patients recevant du bosutinib respectivement avec ou sans mutation à l'inclusion. Le taux de RMM à 24 semaines chez les patients chez lesquels le traitement randomisé représentait la troisième, quatrième ou cinquième ligne ou plus d'ITK était respectivement de 29,3 %, 25 % et 16,1 % chez les patients traités par asciminib et de 20 %, 13,8 % et 0 % chez les patients recevant du bosutinib.

Le taux de RMM à 48 semaines était de 29,3 % (IC 95 % : 22,32 ; 37,08) chez les patients recevant de l'asciminib et de 13,2 % (IC 95 % : 6,49 ; 22,87) chez les patients recevant du bosutinib. L'estimation de Kaplan-Meier de la proportion de patients recevant de l'asciminib et maintenant une RMM pendant au moins 48 semaines était de 96,1 % (IC 95 % : 85,4 ; 99,0).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Scemblix dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la LMC (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'asciminib est absorbé rapidement, le taux plasmatique maximal (T_{max}) médian étant atteint 2 à 3 heures après administration orale, indépendamment de la dose. La moyenne géométrique (géocV%) de la C_{max} à l'état d'équilibre est de 1 781 ng/mL (23 %) et 793 ng/mL (49 %) après l'administration d'asciminib à raison de respectivement 80 mg une fois par jour et 40 mg deux fois par jour. La moyenne géométrique (géocV%) de l'ASC_{tau} est de 5 262 ng*h/mL (48 %) après l'administration d'asciminib à raison de 40 mg deux fois par jour. Des modèles PBPK prédisent que l'absorption de l'asciminib est d'environ 100 %, alors que sa biodisponibilité est d'environ 73 %.

La biodisponibilité de l'asciminib peut être réduite par la co-administration de médicaments oraux contenant de l'hydroxypropyl-β-cyclodextrine comme excipient. La co-administration de multiples doses d'itraconazole contenant de l'hydroxypropyl-β-cyclodextrine à raison de 8 g par dose avec une dose de 40 mg d'asciminib a diminué l'ASC_{inf} de l'asciminib de 40,2 % chez des sujets sains.

Effet des aliments

La consommation d'aliments diminue la biodisponibilité de l'asciminib, un repas riche en graisses ayant un impact plus important sur la pharmacocinétique de l'asciminib qu'un repas pauvre en graisses. L'ASC de l'asciminib est diminuée de 62,3 % avec un repas riche en graisses et de 30 % avec un repas pauvre en graisses par rapport à une administration à jeun, indépendamment de la dose d'après des simulations PBPK (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre de l'asciminib est de 111 litres d'après une analyse pharmacocinétique de population. L'asciminib se distribue principalement dans le plasma, avec un ratio sang/plasma moyen de 0,58, indépendamment de la dose d'après des données *in vitro*. L'asciminib est lié à 97,3 % aux protéines plasmatiques humaines, indépendamment de la dose.

Biotransformation

L'asciminib est essentiellement métabolisé par oxydation médiée par le CYP3A4 (36 %), et par glucuroconjugaison médiée par l'UGT2B7 et l'UGT2B17 (respectivement 13,3 % et 7,8 %). Des modèles PBPK prédisent que la sécrétion biliaire de l'asciminib via la protéine liée au cancer du sein (*Breast Cancer Related Protein*, BCRP) représente 31,1 % de sa clairance systémique totale. L'asciminib est le principal composant circulant dans le plasma (92,7 % de la dose administrée).

Élimination

L'asciminib est principalement éliminé par excrétion fécale, avec une contribution mineure de la voie rénale. Quatre-vingts pour cent et 11 % de la dose d'asciminib a été retrouvée respectivement dans les fèces et dans l'urine des sujets sains après administration orale d'une dose unique de 80 mg d'asciminib marqué au [14C]. L'élimination fécale d'asciminib sous forme inchangée représente 56,7 % de la dose administrée.

La clairance orale totale (CL/F) de l'asciminib est de 6,31 L/heure, d'après une analyse pharmacocinétique de population. La demi-vie d'élimination terminale ($T_{1/2}$) de l'asciminib est comprise entre 7 et 15 heures.

Linéarité/non-linéarité

L'asciminib montre une augmentation de l'exposition à l'état d'équilibre (ASC et C_{max}) légèrement plus que proportionnelle à la dose, sur l'intervalle de doses de 10 à 200 mg administrées une ou deux fois par jour.

La moyenne géométrique du ratio d'accumulation moyen est d'un facteur d'environ 2, indépendamment de la dose. Les conditions d'équilibre sont atteintes en 3 jours à la posologie de 40 mg deux fois par jour.

Évaluation *in vitro* du potentiel d'interactions médicamenteuses

Enzymes CYP450 et UGT

In vitro, l'asciminib inhibe de manière réversible le CYP3A4/5, le CYP2C9 et l'UGT1A1 aux concentrations plasmatiques atteintes à une dose quotidienne totale de 80 mg.

Transporteurs

L'asciminib est un substrat de la BCRP et de la P-gp.

L'asciminib inhibe la BCRP et la P-gp avec des valeurs de K_i de respectivement 24,3 et 21,7 μ M. D'après des modèles PBPK, aucune interaction cliniquement pertinente n'est attendue pour les substrats de ces transporteurs.

Multiples voies

L'asciminib est métabolisé par plusieurs voies, notamment les enzymes CYP3A4, UGT2B7 et UGT2B17, et sécrété par voie biliaire par le transporteur BCRP.

Les médicaments qui inhibent ou induisent les voies CYP3A4, UGT et BCRP peuvent modifier l'exposition à l'asciminib.

Populations particulières

Sexe, origine ethnique, poids

L'exposition systémique à l'asciminib n'est pas affectée par le sexe, l'origine ethnique ou le poids dans une mesure cliniquement pertinente.

Insuffisance rénale

Une étude dédiée de l'insuffisance rénale incluant 6 sujets présentant une fonction rénale normale (débit de filtration glomérulaire absolu [DFGa] ≥ 90 mL/min) et 8 sujets présentant une insuffisance rénale sévère ne

nécessitant pas de dialyse (DFGa 15 à < 30 mL/min) a été conduite. L'ASC_{inf} et la C_{max} de l'asciminib sont respectivement augmentées de 56 % et 8 % chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère par rapport à ceux présentant une fonction rénale normale après administration orale d'une dose unique de 40 mg d'asciminib (voir rubrique 4.2). Des modèles pharmacocinétiques de population indiquent une augmentation de la valeur médiane de l'ASC_{0-24h} à l'état d'équilibre de l'asciminib de 11,5 % chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère à modérée par rapport à ceux présentant une fonction rénale normale.

Insuffisance hépatique

Une étude dédiée de l'insuffisance hépatique incluant 8 sujets dans chaque groupe, qui présentaient une fonction hépatique normale, une insuffisance hépatique légère (score Child-Pugh A 5-6), une insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh B 7-9) ou une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh C 10-15), a été conduite. L'ASC_{inf} de l'asciminib est augmentée de 22 %, 3 % et 66 % chez les sujets présentant respectivement une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère par rapport à ceux présentant une fonction hépatique normale après administration orale d'une dose unique de 40 mg d'asciminib (voir rubrique 4.2).

5.3. Données de sécurité préclinique

Des effets cardiovasculaires modérés (augmentation de la fréquence cardiaque, diminution de la pression systolique, diminution de la pression artérielle moyenne et diminution de la pression artérielle pulsée) ont été observés dans des études *in vivo* de sécurité cardiaque conduites chez le chien.

Des anomalies hépatiques histopathologiques (hypertrophie hépatocytaire centrolobulaire, légère hyperplasie des voies biliaires, nécrose hépatocytaire individuelle accrue et hypertrophie hépatocellulaire diffuse) ont été observées chez le rat et le singe. Ces anomalies se sont produites à des expositions basées sur l'ASC équivalentes (rat) ou 8 à 18 fois supérieures (chien et singe) à celles atteintes chez les patients recevant 40 mg deux fois par jour ou 80 mg une fois par jour. Ces anomalies étaient entièrement réversibles.

Une hypertrophie/hyperplasie muqueuse minime (épaississement de la muqueuse avec un allongement fréquent des villosités) était présente dans le duodénum de rats à des expositions basées sur l'ASC 30 ou 22 fois supérieures à celles atteintes chez les patients recevant respectivement 40 mg deux fois par jour ou 80 mg une fois par jour. Cette anomalie était entièrement réversible.

Une hypertrophie minime ou légère de la glande surrénale et une diminution légère à modérée de la vacuolisation dans la zone fasciculée se sont produites à des expositions basées sur l'ASC équivalentes (singe) ou 13 à 19 fois supérieures (rat) à celles atteintes chez les patients recevant respectivement 40 mg deux fois par jour ou 80 mg une fois par jour. Ces anomalies étaient entièrement réversibles.

Carcinogénicité et mutagénicité

L'asciminib n'a pas eu de potentiel mutagène, clastogène ni aneugène que ce soit *in vitro* ou *in vivo*. Aucune étude de carcinogénicité n'a été conduite avec l'asciminib.

Toxicité sur la reproduction

Des études de reproduction animale conduites chez des rates et des lapines gravides ont démontré que l'administration orale d'asciminib pendant l'organogenèse induisait une embryotoxicité, une fœtotoxicité et une tératogénicité.

Dans des études du développement embryo-fœtal, des animaux gravides ont reçu des doses orales d'asciminib à raison de 25, 150 et 600 mg/kg/jour chez la rate et de 15, 50 et 300 mg/kg/jour chez la lapine pendant l'organogenèse.

Dans les études du développement embryo-fœtal, une légère augmentation de malformations fœtales (anasarque et malformations cardiaques) et une augmentation des variantes viscérales et squelettiques ont été observées chez les rats. Une incidence accrue de résorptions, évocatrices d'une mortalité embryofœtale, et une incidence faible de malformations cardiaques, évocatrices d'une tératogénicité, ont été observées chez le lapin. Chez le rat, à la NOAEL (*non observed adverse effect level* ou dose sans effet nocif observable) fœtale de 25 mg/kg/jour, les expositions basées sur l'ASC étaient équivalentes ou inférieures à celles atteintes chez les patients recevant respectivement 40 mg deux fois par jour ou 80 mg une fois par jour. Chez le lapin, à la NOAEL

fœtale de 15 mg/kg/jour, les expositions basées sur l'ASC étaient équivalentes ou inférieures à celles atteintes chez les patients recevant respectivement 40 mg deux fois par jour ou 80 mg une fois par jour.

Dans l'étude de fertilité chez le rat, l'asciminib n'a pas affecté la fonction de reproduction chez les rats mâles et femelles. Un léger effet sur la motilité des spermatozoïdes et leur nombre a été observé à 200 mg/kg/jour, à des expositions basées sur l'ASC 19 ou 13 fois supérieures à celles atteintes chez les patients recevant respectivement 40 mg deux fois par jour ou 80 mg une fois par jour.

Phototoxicité

Chez la souris, l'asciminib a montré des effets phototoxiques dose-dépendants à partir de 200 mg/kg/jour. À la NOAEL de 60 mg/kg/jour, l'exposition basée sur la C_{max} dans le plasma était 15 ou 6 fois supérieure à l'exposition atteinte chez les patients recevant respectivement 40 mg deux fois par jour ou 80 mg une fois par jour.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Scemblix 20 mg comprimés pelliculés

Lactose monohydraté

Cellulose microcristalline (E460i)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Croscarmellose sodique (E468)

Alcool polyvinylique (E1203)

Dioxyde de titane (E171)

Stéarate de magnésium

Talc (E553b)

Dioxyde de silicium colloïdal

Lécithine (E322)

Gomme de xanthane (E415)

Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer jaune (E172)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

24 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Scemblix est fourni en plaquette thermoformée en PCTFE/PVC/Aluminium contenant 10 comprimés pelliculés.

La présentation suivante est disponible : boîte contenant 60 comprimés pelliculés.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

NOVARTIS PHARMA S.A.S.

8-10 RUE HENRI SAINTE-CLAIRE DEVILLE

92500 RUEIL-MALMAISON

FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

- CIP 34009 589 036 1 8 : 60 comprimés pelliculés contenant 20 mg d'asciminib chacun conditionnés en plaquettes thermoformées en PCTFE/PVC/Aluminium

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : {JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

{JJ mois AAAA}

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

PROJET

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Scemblix 20 mg comprimés pelliculés

asciminib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé pelliculé contient du chlorhydrate d'asciminib, équivalent à 20 mg d'asciminib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Titulaire / exploitant

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
8-10 RUE HENRI STEIN-CLAUDE
92500 RUEIL-MALMAISON
FRANCE

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Médicament autorisé N° : 34009 589 036 1 8

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière.
Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sans objet.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Plaquettes

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Scemblix 20 mg comprimés pelliculés

asciminib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

NOVARTIS PHARMA S.A.S.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Sans objet.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Scemblix 20 mg comprimés pelliculés

asciminib

Encadré

- Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication pour laquelle vous allez être traité, son utilisation est autorisée à titre dérogatoire dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) et est soumise à une surveillance étroite exercée par les autorités de santé, concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.
- **Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament** : elle contient des informations importantes pour votre traitement.
- **Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Scemblix et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Scemblix ?
3. Comment prendre Scemblix ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Scemblix ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE SCEMBLIX ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, Code ATC : L01EA06

Qu'est-ce que Scemblix ?

Scemblix contient la substance active asciminib, qui appartient à un groupe de médicaments appelés « inhibiteurs de protéine kinase ».

Dans quels cas Scemblix est-il utilisé ?

Scemblix est utilisé en monothérapie pour traiter les adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique sans mutation T315I :

- précédemment traités par tous les médicaments appelés « inhibiteurs de tyrosine kinase » (ITK) disponibles sur le marché et ayant rechuté, ou réfractaires ou intolérants aux ITK d'après l'évaluation du médecin ; ou
- ayant été précédemment traités par au moins 3 ITK et pour qui le traitement par les ITK restants est contre-indiqué.

La LMC est un type de cancer du sang (leucémie) où l'organisme produit de façon excessive des globules blancs anormaux.

Comment agit Scemblix ?

Scemblix bloque l'action d'une protéine (BCR-ABL1) produite par les globules blancs anormaux et stoppe leur division et leur prolifération.

Si vous avez des questions sur la façon dont Scemblix agit ou sur la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE SCEMBLIX ?

Ne prenez jamais Scemblix

- si vous êtes allergique à l'asciminib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Scemblix si l'une des situations suivantes s'applique à vous :

- Si vous avez actuellement ou avez eu par le passé des douleurs sévères au niveau du haut de l'estomac (inflammation du pancréas, pancréatite).
- Si vous avez eu par le passé ou pourriez avoir actuellement une infection par le virus de l'hépatite B. Cela en raison du fait que Scemblix pourrait réactiver l'hépatite B. Vous serez étroitement surveillé(e) par votre médecin afin de détecter tout signe d'infection avant l'instauration du traitement.

Informez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous vous trouvez dans l'une des situations suivantes pendant votre traitement par Scemblix :

- Si vous présentez une faiblesse, des saignements ou ecchymoses (bleus) spontanés et des infections fréquentes avec des signes tels que fièvre, frissons, maux de gorge ou ulcérations de la bouche (signes de diminution de l'activité de la moelle osseuse, entraînant une réduction du nombre de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes, également connue sous le nom de « myélosuppression »).
- Si vos analyses de sang montrent que vous avez des taux élevés d'enzymes appelées lipase et amylase (signes d'atteinte du pancréas, également connue sous le nom de « toxicité pancréatique »).
- Si vous souffrez de troubles cardiaques ou de troubles du rythme cardiaque, tels qu'un rythme cardiaque irrégulier ou un signal électrique anormal appelé « allongement de l'intervalle QT ».
- Si vos analyses de sang montrent que vous avez un taux faible de potassium ou de magnésium (hypokaliémie ou hypomagnésémie).
- Si vous êtes traité(e) par des médicaments pouvant avoir un effet indésirable sur la fonction du cœur (torsades de pointes) (voir « Autres médicaments et Scemblix »).
- Si vous avez des maux de tête, des vertiges, des douleurs thoraciques ou un essoufflement (signes d'une pression artérielle élevée, également connue sous le nom d'« hypertension »).

Surveillance pendant le traitement par Scemblix

Votre médecin surveillera régulièrement votre état afin de vérifier que le traitement produit l'effet désiré. Vous aurez des examens réguliers, notamment des examens sanguins, pendant le traitement. Ces examens visent à surveiller :

- La quantité de cellules sanguines (globules blancs, globules rouges et plaquettes).
- Les taux d'enzymes pancréatiques (amylase et lipase).
- Les taux d'électrolytes (potassium, magnésium).
- Votre fréquence cardiaque et votre pression artérielle.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des enfants ou des adolescents âgés de moins de 18 ans car aucune donnée n'est disponible dans cette catégorie d'âge.

Autres médicaments et Scemblix

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez notamment :

- Des médicaments utilisés pour traiter les convulsions, tels que la carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne.
- Des médicaments utilisés pour traiter les douleurs et/ou comme sédatifs avant ou pendant des interventions médicales ou chirurgicales, tels que l'alfentanil ou le fentanyl.
- Des médicaments utilisés pour traiter la migraine ou la démence, tels que la dihydroergotamine ou l'ergotamine.
- Des médicaments pouvant avoir un effet indésirable sur l'activité électrique du cœur (torsades de pointes), tels que le bépéridil, la chloroquine, la clarithromycine, l'halofantrine, l'halopéridol, la méthadone, la moxifloxacine ou le pimozide.
- Des médicaments utilisés pour réduire la capacité de coagulation du sang, tels que la warfarine.

- Du millepertuis (également connu sous le nom d'*Hypericum perforatum*), une plante médicinale utilisée pour traiter la dépression et de multiples autres pathologies.

Vous devez également prévenir votre médecin si vous prenez déjà Scemblix et qu'un nouveau médicament que vous ne preniez pas auparavant vous est prescrit pendant le traitement par Scemblix.

Interrogez votre médecin ou pharmacien si vous prenez un médicament dont vous n'êtes pas sûr(e) qu'il relève de la liste ci-dessus.

Scemblix avec des aliments et boissons

Ne prenez pas Scemblix avec des aliments. Prenez-le au moins 2 heures après et 1 heure avant toute consommation d'aliments. Pour plus d'informations, voir « Quand prendre Scemblix » à la rubrique 3.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Scemblix peut être nocif pour l'enfant que vous attendez. Si vous êtes une femme en âge de procréer, votre médecin vous expliquera les risques potentiels associés à la prise de Scemblix pendant la grossesse ou l'allaitement.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, votre médecin vous demandera de faire un test de grossesse si nécessaire avant de commencer le traitement par Scemblix.

Si vous tombez enceinte ou que vous pensez être enceinte après avoir commencé le traitement par Scemblix, prévenez immédiatement votre médecin.

Allaitement

On ne sait pas si Scemblix passe dans le lait maternel. Il est recommandé de ne pas allaiter pendant votre traitement par Scemblix et pendant au moins 3 jours après l'arrêt du traitement.

Conseils pour les femmes concernant la contraception

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant votre traitement par Scemblix et pendant au moins 3 jours après l'arrêt du traitement afin d'éviter de tomber enceinte. Demandez à votre médecin quelles sont les différentes méthodes de contraception efficaces.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'asciminib n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Après la prise de ce médicament, si vous ressentez des effets indésirables (tels que des étourdissements ou des troubles de la vision) pouvant affecter votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, vous devez vous abstenir d'effectuer ces activités tant que ces effets indésirables n'ont pas disparu.

Scemblix contient du lactose et du sodium

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. COMMENT PRENDRE SCEMBLIX ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou de pharmacien en cas de doute.

Quelle quantité de Scemblix prendre

Votre médecin vous dira exactement combien de comprimés de Scemblix vous devez prendre par jour, et comment les prendre.

La dose totale recommandée de Scemblix est de 80 mg par jour (2 comprimés de Scemblix 40 mg). Vous devez prendre votre dose quotidienne deux fois par jour : prenez 1 comprimé, puis prenez-en un deuxième environ 12 heures plus tard.

Vous ne devez pas changer la dose ou le schéma d'administration de Scemblix sans en parler d'abord à votre médecin.

En fonction de votre réponse au traitement et des effets indésirables possibles, votre médecin pourra vous demander de prendre une dose plus faible ou d'arrêter temporairement ou définitivement le traitement.

Quand prendre Scemblix

Prenez Scemblix :

- au moins 2 heures après toute consommation d'aliments
- puis attendez au moins 1 heure avant de manger.

Prendre Scemblix à la même heure chaque jour vous aidera à vous rappeler quand prendre votre médicament.

Comment prendre Scemblix

Avalez les comprimés de Scemblix entiers avec un verre d'eau. Vous ne devez pas casser, écraser ni mâcher les comprimés.

Combien de temps prendre Scemblix

Continuez de prendre Scemblix aussi longtemps que votre médecin vous le dit. Il s'agit d'un traitement à long terme, pouvant durer plusieurs mois ou années. Votre médecin surveillera régulièrement votre état afin de vérifier que le traitement exerce l'effet désiré.

Si vous avez des questions sur la durée de votre traitement par Scemblix, parlez-en à votre médecin ou pharmacien.

Si vous avez pris plus de Scemblix que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Scemblix que vous n'auriez dû, ou si quelqu'un d'autre prend accidentellement votre médicament, consultez immédiatement un médecin. Montrez-lui la boîte de Scemblix. Un traitement médical peut s'avérer nécessaire.

Si vous oubliez de prendre Scemblix

Si l'oubli de la dose de Scemblix remonte à plus de 6 heures, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante comme prévu.

Si vous arrêtez de prendre Scemblix

N'arrêtez pas de prendre Scemblix sauf si votre médecin vous dit de le faire.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves

Si vous présentez un effet indésirable grave, arrêtez de prendre ce médicament et prévenez immédiatement votre médecin.

Très fréquent (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

- saignements ou ecchymoses (bleus) spontanés (signes d'un taux faible de plaquettes, thrombopénie)
- fièvre, maux de gorge, infections fréquentes (signes d'un taux faible de globules blancs, neutropénie)

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- rythme cardiaque irrégulier, modification de l'activité électrique du cœur (allongement de l'intervalle QT)
- fièvre supérieure à 38 °C associée à un taux faible de globules blancs (neutropénie fébrile)

Autres effets indésirables possibles

D'autres effets indésirables sont énumérés ci-après. Si ces effets indésirables deviennent sévères, prévenez votre médecin ou votre pharmacien.

Très fréquent (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

- infections du nez et de la gorge (infection des voies respiratoires supérieures)
- fatigue, épuisement, peau pâle (signes d'un taux faible de globules rouges, anémie)
- maux de tête, vertiges, douleurs thoraciques, essoufflement (signes d'une pression artérielle élevée, hypertension)
- maux de tête
- étourdissements
- vision trouble
- sécheresse des yeux
- palpitations
- toux
- vomissements
- diarrhée
- nausées
- douleur abdominale
- éruption cutanée
- douleur au niveau des muscles, des os ou des articulations (douleur musculosquelettique)
- douleur dans les articulations (arthralgie)
- fatigue (épuisement)
- démangeaisons (prurit)

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- fièvre, toux, difficulté à respirer, respiration sifflante (signes d'infection des voies respiratoires inférieures)
- grippe
- perte d'appétit
- douleur thoracique, toux, hoquet, respiration rapide, accumulation anormale de liquide entre les poumons et la cavité thoracique qui, si elle est sévère, peut entraîner un essoufflement (épanchement pleural)
- essoufflement, difficultés à respirer (signes de dyspnée)
- douleur thoracique (douleur thoracique non cardiaque)
- douleurs sévères au niveau du haut de l'estomac (signe d'inflammation du pancréas, pancréatite)
- éruptions avec démangeaisons (urticaire)
- fièvre
- gonflement généralisé (œdème)

Résultats anormaux d'analyses de sang

Pendant le traitement par Scemblix, les résultats d'analyses de sang peuvent être anormaux, ce qui peut renseigner votre médecin sur la fonction de vos organes, par exemple :

Très fréquent (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

- taux élevé des enzymes lipase et amylase (fonction du pancréas)
- taux élevé des enzymes transaminases, notamment alanine aminotransférase (ALAT), aspartate aminotransférase (ASAT) et gamma-glutamyltransférase (GGT) (fonction du foie)
- taux élevé de graisses/lipides (dyslipidémie)

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- taux élevé de bilirubine (fonction du foie)
- taux élevé de créatine phosphokinase (fonction des muscles)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER SCEMBLIX ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette thermoformée et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou semble avoir été ouvert.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient Scemblix

- La substance active est l'asciminib.
Chaque comprimé pelliculé de 20 mg contient du chlorhydrate d'asciminib, équivalant à 20 mg d'asciminib.
- Les autres composants sont :
Lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E460i), hydroxypropylcellulose (E463), croscarmellose sodique (E468), alcool polyvinylique (E1203), dioxyde de titane (E171), stéarate de magnésium, talc (E553b), dioxyde de silicium colloïdal, lécithine (E322), gomme de xanthane (E415), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172).
Voir « Scemblix contient du lactose et du sodium » à la rubrique 2

Qu'est-ce que Scemblix et contenu de l'emballage extérieur

Scemblix 20 mg comprimés pelliculés : comprimé jaune pâle, rond, biconvexe, à bords biseautés, d'environ 6 mm de diamètre, portant le logo Novartis sur une face et « 20 » sur l'autre.

Scemblix est fourni en plaquettes thermoformées contenant 10 comprimés pelliculés.

La présentation suivante est disponible : boîte contenant 60 comprimés pelliculés.

Titulaire de l'autorisation d'accès précoce

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
8-10 RUE HENRI SAINTE-CLAIRE DEVILLE
92500 RUEIL-MALMAISON
FRANCE

Exploitant de l'autorisation d'accès précoce

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
8-10 RUE HENRI SAINTE-CLAIRE DEVILLE
92500 RUEIL-MALMAISON
FRANCE

Fabricant

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
8-10 RUE HENRI SAINTE-CLAIRE DEVILLE
92500 RUEIL-MALMAISON
FRANCE

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

<{mois AAAA}.>

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Scemblix 40 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Scemblix 40 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 43,24 mg de chlorhydrate d'asciminib équivalant à 40 mg d'asciminib.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 86 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Scemblix 40 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé violet clair, rond, biconvexe, à bords biseautés, d'environ 8 mm de diamètre, portant le logo Novartis sur une face et « 40 » sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement en monothérapie des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique sans mutation T315I :

- précédemment traités par tous les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) disponibles sur le marché et ayant rechuté, ou réfractaires ou intolérants aux ITK d'après l'évaluation du médecin ; ou
- ayant été précédemment traités par au moins 3 ITK et pour qui le traitement par les ITK restants est contre-indiqué.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par Scemblix doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la leucémie.

Posologie

La dose quotidienne totale recommandée de Scemblix est de 80 mg. Scemblix doit être pris par voie orale à raison de 40 mg deux fois par jour à environ 12 heures d'intervalle.

Toute modification du schéma posologique sera réalisée à la discrétion du prescripteur, si nécessaire pour la prise en charge du patient.

Oubli de dose

Si l'oubli de la dose remonte à plus de 6 heures environ, la dose oubliée ne doit pas être prise et la dose suivante doit être prise au moment prévu.

Durée du traitement

Le traitement par asciminib doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce qu'il entraîne une toxicité inacceptable.

Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables

Pour la prise en charge des effets indésirables, la dose peut être réduite en fonction de la sécurité et tolérance de chaque patient, comme indiqué dans le Tableau 1.

Si les effets indésirables sont pris en charge efficacement, le traitement par asciminib peut être repris comme indiqué dans le Tableau 1. Il doit être arrêté définitivement chez les patients ne tolérant pas une dose quotidienne totale de 40 mg.

Tableau 1 Modification de la dose d'asciminib

Dose initiale	Dose réduite	Dose de reprise
40 mg deux fois par jour	20 mg deux fois par jour	40 mg deux fois par jour

La modification posologique recommandée pour la prise en charge d'effets indésirables particuliers est présentée dans le Tableau 2.

Tableau 2 Schéma de modification de la dose d'asciminib pour la prise en charge des effets indésirables

Effet indésirable	Modification posologique
Thrombopénie et/ou neutropénie PN < $1,0 \times 10^9/L$ et/ou plaquettes < $50 \times 10^9/L$	Suspendre l'administration de l'asciminib jusqu'à résolution à PN $\geq 1 \times 10^9/L$ et/ou plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$. En cas de résolution : - Dans les 2 semaines : reprendre à la dose initiale. - Après plus de 2 semaines : reprendre à dose réduite. En cas de récurrence d'une thrombopénie sévère et/ou d'une neutropénie sévère, suspendre l'administration de l'asciminib jusqu'à résolution à PN $\geq 1 \times 10^9/L$ et plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$, puis reprendre à dose réduite.
Élévation asymptomatique de l'amyase et/ou de la lipase Élévation > $2,0 \times LSN$	Suspendre l'administration de l'asciminib jusqu'à résolution à < $1,5 \times LSN$. - En cas de résolution : reprendre à dose réduite. En cas de récurrence des événements à dose réduite, arrêter définitivement le traitement. - En l'absence de résolution : arrêter définitivement le traitement. Réaliser des examens diagnostiques pour exclure une pancréatite.
Effets indésirables non hématologiques Effets indésirables de grade 3 ou plus ¹	Suspendre l'administration de l'asciminib jusqu'à résolution à un grade 1 ou moins. - En cas de résolution : reprendre à dose réduite. - En l'absence de résolution : arrêter définitivement le traitement.

PN : polynucléaires neutrophiles ; LSN : limite supérieure de la normale

¹ Selon les critères communs de terminologie pour les événements indésirables (CTCAE) version 4.03.

Populations particulières

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Scemblis chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Scemblix doit être pris par voie orale. Les comprimés pelliculés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau et ne doivent pas être cassés, écrasés ni mâchés.

Les comprimés doivent être pris par voie orale en dehors des repas (voir rubrique 5.2). La consommation d'aliments doit être évitée pendant au moins 2 heures avant et 1 heure après la prise d'asciminib (voir rubrique 5.2).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Myélosuppression

Des cas de thrombopénie, de neutropénie et d'anémie sont survenus chez des patients recevant de l'asciminib. Des thrombopénies et neutropénies sévères (grade 3 ou 4 selon la classification CTCAE du NCI) ont été rapportées pendant le traitement par asciminib (voir rubrique 4.8). La myélosuppression était généralement réversible et prise en charge par une interruption temporaire du traitement. La numération formule sanguine doit être contrôlée toutes les deux semaines pendant les 3 premiers mois de traitement puis une fois par mois, ou lorsque cela est cliniquement indiqué. Les signes et les symptômes de myélosuppression doivent être surveillés.

En fonction de la sévérité de la thrombopénie et/ou de la neutropénie, il est nécessaire de réduire la dose, de suspendre temporairement l'administration du traitement ou de l'arrêter définitivement, comme indiqué dans le Tableau 2 (voir rubrique 4.2).

Toxicité pancréatique

Une pancréatite et une élévation asymptomatique des taux sériques de lipase et d'amylase, y compris des réactions sévères, sont survenues chez des patients recevant de l'asciminib (voir rubrique 4.8).

Les taux sériques de lipase et d'amylase doivent être évalués tous les mois pendant le traitement par asciminib ou lorsque cela est cliniquement indiqué. Les signes et les symptômes de toxicité pancréatique doivent être surveillés. Une surveillance plus fréquente s'impose chez les patients ayant des antécédents de pancréatite. Si l'élévation des taux sériques de lipase et d'amylase s'accompagne de symptômes abdominaux, le traitement doit être temporairement suspendu et des examens diagnostiques appropriés doivent être envisagés pour exclure une pancréatite (voir rubrique 4.2).

En fonction de la sévérité de l'élévation des taux sériques de lipase et d'amylase, il est nécessaire de réduire la dose, de suspendre temporairement l'administration du traitement ou de l'arrêter définitivement, comme indiqué dans le Tableau 2 (voir rubrique 4.2).

Allongement de l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QT est survenu chez des patients recevant de l'asciminib (voir rubrique 4.8).

Il est recommandé de réaliser un électrocardiogramme avant le début du traitement par asciminib, et d'effectuer une surveillance pendant le traitement lorsque cela est cliniquement indiqué. Il convient de corriger toute hypokaliémie et toute hypomagnésémie avant l'administration de l'asciminib, et d'effectuer une surveillance pendant le traitement lorsque cela est cliniquement indiqué.

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de l'asciminib avec des médicaments présentant un risque connu de torsades de pointes (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Hypertension

Une hypertension, y compris une hypertension sévère, est survenue chez des patients recevant de l'asciminib (voir rubrique 4.8).

Toute hypertension doit être surveillée et prise en charge avec un traitement antihypertenseur standard pendant le traitement par asciminib lorsque cela est cliniquement indiqué.

Réactivation de l'hépatite B

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) sont survenus chez des patients porteurs chroniques de ce virus après l'administration d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ciblant BCR-ABL. Une éventuelle infection par le VHB doit être recherchée avant le début du traitement par asciminib. Chez les porteurs du VHB qui nécessitent un traitement par asciminib, les signes et les symptômes d'infection active par le VHB doivent être étroitement surveillés pendant toute la durée du traitement et pendant plusieurs mois après la fin du traitement.

Lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments présentant un risque connu de torsades de pointes

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de l'asciminib avec des médicaments présentant un risque connu de torsades de pointes, notamment, le buprénorfin, la chloroquine, la clarithromycine, l'halofantrine, l'halopéridol, la méthadone, la moxifloxacine ou le pimozide (voir rubrique 5.2).

Médicaments susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques d'asciminib

Inducteurs puissants du CYP3A4

La co-administration d'un inducteur puissant du CYP3A4 (rifampicine) a diminué de 15 % l'ASC_{inf} de l'asciminib et a augmenté de 9 % sa C_{max} chez des sujets sains ayant reçu une dose unique de 40 mg d'asciminib. Des modèles pharmacocinétiques physiologiques (*physiologically-based pharmacokinetic*, PBPK) prédisent que la co-administration d'asciminib à raison de 80 mg une fois par jour avec de la rifampicine diminuerait l'ASC_{tau} et la C_{max} de l'asciminib de respectivement 52 % et 23 %.

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de l'asciminib avec des inducteurs puissants du CYP3A, tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*). Aucune adaptation de la posologie de l'asciminib n'est nécessaire.

Médicaments dont les concentrations plasmatiques sont susceptibles d'être modifiées par l'asciminib

Substrats du CYP3A4 à index thérapeutique étroit

La co-administration de l'asciminib avec un substrat du CYP3A4 (midazolam) a augmenté l'ASC_{inf} et la C_{max} du midazolam de respectivement 28 % et 11 % chez des sujets sains ayant reçu l'asciminib à raison de 40 mg deux fois par jour. Des modèles PBPK prédisent que la co-administration d'asciminib à raison de 80 mg une fois par jour augmenterait l'ASC_{inf} et la C_{max} du midazolam de respectivement 24 % et 17 %.

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de l'asciminib avec des substrats du CYP3A4 connus pour avoir un index thérapeutique étroit, tels que le fentanyl, l'alfentanil, la dihydroergotamine ou l'ergotamine (voir rubrique 5.2). Aucune adaptation de la posologie de l'asciminib n'est nécessaire.

Substrats du CYP2C9

La co-administration de l'asciminib avec un substrat du CYP2C9 (warfarine) a augmenté l'ASC_{inf} et la C_{max} de la S-warfarine de respectivement 41 % et 8 % chez des sujets sains ayant reçu l'asciminib à raison de 40 mg deux fois par jour. Des modèles PBPK prédisent que la co-administration d'asciminib à raison de 80 mg une fois par jour augmenterait l'ASC_{inf} et la C_{max} de la S-warfarine de respectivement 52 % et 4 %.

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de l'asciminib avec des substrats du CYP2C9 connus pour avoir un index thérapeutique étroit, tels que la phénytoïne ou la warfarine (voir rubrique 5.2). Aucune adaptation de la posologie de l'asciminib n'est nécessaire.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent faire un test de grossesse avant de commencer un traitement par asciminib.

Les femmes en âge de procréer sexuellement actives doivent utiliser une contraception efficace (méthodes associées à un taux de grossesse inférieur à 1 %) pendant le traitement par asciminib et pendant au moins 3 jours après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'asciminib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Asciminib n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. La patiente doit être informée de l'existence d'un risque potentiel pour le fœtus si l'asciminib est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant son traitement par asciminib.

Allaitement

On ne sait pas si l'asciminib/les métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Il n'existe pas de données sur les effets de l'asciminib sur le nouveau-né/nourrisson allaité ou la production de lait. En raison du risque d'effets indésirables graves chez le nouveau-né/nourrisson allaité, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement pendant au moins 3 jours après l'arrêt du traitement par asciminib.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet de l'asciminib sur la fertilité humaine. Dans les études de fertilité conduites chez le rat, l'asciminib n'a pas affecté la fonction de reproduction chez les rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'asciminib n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, il est recommandé aux patients qui présentent des étourdissements, de la fatigue ou tout autre effet indésirable (voir rubrique 4.8) pouvant altérer leur capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, de ne pas pratiquer ces activités tant que ces effets indésirables sont présents.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables de tout grade les plus fréquents (incidence ≥ 20 %) chez les patients recevant de l'asciminib étaient : douleur musculosquelettique (36,2 %), infections des voies respiratoires supérieures (28,1 %), thrombopénie (27,5 %), fatigue (25,8 %), céphalées (23,6 %), augmentation des enzymes pancréatiques (21,3 %), arthralgie (21,3 %) et nausées (20,2 %).

Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents (incidence ≥ 5 %) chez les patients recevant de l'asciminib étaient les suivants : thrombopénie (18,5 %), neutropénie (15,7 %), augmentation des enzymes pancréatiques (12,4 %), hypertension (8,4 %) et anémie (5,3 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 12,1 % des patients recevant de l'asciminib. Les effets indésirables graves les plus fréquents (incidence ≥ 1 %) étaient : épanchement pleural (2,5 %), infections des voies respiratoires inférieures (2,2 %), thrombopénie (1,7 %), fièvre (1,4 %), pancréatite (1,1 %), douleur thoracique non cardiaque (1,1 %) et vomissements (1,1 %).

Le profil de sécurité attendu de l'asciminib à la posologie de 80 mg une fois par jour est similaire à celui de la posologie de 40 mg deux fois par jour d'après une analyse de la relation exposition-tolérance.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le profil de sécurité global de l'asciminib a été évalué chez 356 patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique (PC) et accélérée (PA) dans l'étude pivot de phase III A2301 (ASCEMBL) et dans l'étude de phase I X2101. Dans l'étude ASCEMBL, les patients ont reçu de l'asciminib en monothérapie à raison de 40 mg deux fois par jour. Dans l'étude X2101, les patients ont reçu de l'asciminib en monothérapie à des doses allant de 10 à 200 mg deux fois par jour et de 80 à 200 mg une fois par jour. Pour ces données poolées, la durée médiane d'exposition à l'asciminib était de 89 semaines (intervalle : 0,1 - 342 semaines).

Les effets indésirables survenus dans les études cliniques (Tableau 3) sont listés selon le système de classification par organe MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence, les effets les plus fréquents apparaissant en premier. Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable est basée sur la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$).

Tableau 3 Effets indésirables observés avec l'asciminib dans les études cliniques

Classe de systèmes d'organes	Catégorie de fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Très fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures ¹
	Fréquent	Infection des voies respiratoires inférieures ² , grippe
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Thrombopénie ³ , neutropénie ⁴ , anémie ⁵
	Peu fréquent	Neutropénie fébrile
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Dyslipidémie ⁶
	Fréquent	Appétit diminué
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées, étourdissement
Affections oculaires	Très fréquent	Sécheresse oculaire, vision trouble
Affections cardiaques	Très fréquent	Palpitations
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypertension ⁷
Affections respiratoires thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Toux
	Fréquent	Épanchement pleural, dyspnée, douleur thoracique non cardiaque
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Enzymes pancréatiques augmentées ⁸ , vomissements, diarrhée, nausées, douleur abdominale ⁹
	Fréquent	Pancréatite ¹⁰
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	Enzymes hépatiques augmentées ¹¹
	Fréquent	Bilirubine sanguine augmentée ¹²
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Éruption cutanée ¹³
	Fréquent	Urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleur musculosquelettique ¹⁴ , arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue ¹⁵ , prurit
	Fréquent	Fièvre ¹⁶ , œdème ¹⁷
Investigations	Fréquent	Créatine phosphokinase sanguine augmentée
	Peu fréquent	Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme

- 1 « Infection des voies respiratoires supérieures » inclut : infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, pharyngite et rhinite.
- 2 « Infections des voies respiratoires inférieures » incluent : pneumonie, bronchite et trachéobronchite.
- 3 « Thrombopénie » inclut : thrombopénie et numération plaquettaire diminuée.
- 4 « Neutropénie » inclut : neutropénie et numération des neutrophiles diminués.
- 5 « Anémie » inclut : anémie, hémoglobine diminuée, anémie normocytaire.
- 6 « Dyslipidémie » inclut : hypertriglycéridémie, cholestérol sanguin augmenté, hypercholestérolémie, triglycérides sanguins augmentés, hyperlipidémie et dyslipidémie.
- 7 « Hypertension » inclut : hypertension et pression artérielle augmentée.
- 8 « Enzymes pancréatiques augmentées » inclut : lipase augmentée, amylase augmentée et hyperlipasémie.
- 9 « Douleur abdominale » inclut : douleur abdominale et douleur abdominale haute.
- 10 « Pancréatite » inclut : pancréatite et pancréatite aiguë.
- 11 « Enzymes hépatiques augmentées » inclut : alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée et transaminases augmentées.
- 12 « Bilirubine sanguine augmentée » inclut : bilirubine sanguine augmentée, bilirubine conjuguée augmentée et hyperbilirubinémie.
- 13 « Éruption cutanée » inclut : éruption cutanée et éruption maculopapuleuse.
- 14 « Douleur musculosquelettique » inclut : extrémités douloureuses, dorsalgie, myalgie, douleur osseuse, douleur musculosquelettique, cervicalgie, douleur musculosquelettique du thorax, gêne musculosquelettique.
- 15 « Fatigue » inclut : fatigue et asthénie.
- 16 « Fièvre » inclut : fièvre et température augmentée.
- 17 « Œdème » inclut : œdème et œdème périphérique.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Myélosuppression

Une thrombopénie est survenue chez 27,5 % des patients recevant de l'asciminib, avec des réactions de grade 3 et 4 rapportées respectivement chez 6,7 % et 11,8 % des patients. Chez les patients présentant une thrombopénie de grade ≥ 3 , le délai médian de survenue de la première réaction était de 6 semaines (intervalle : 0,14-64 semaines), avec une durée médiane de réaction de 1,71 semaine (IC 95 %, intervalle : 1,43-2 semaines). Sur les patients présentant une thrombopénie, 2 % ont arrêté définitivement l'asciminib, et l'administration a été temporairement suspendue chez 12,6 % des patients en raison de l'effet indésirable.

Une neutropénie est survenue chez 19,4 % des patients recevant de l'asciminib, avec des réactions de grade 3 et 4 rapportées respectivement chez 7,6 % et 8,1 % des patients. Chez les patients présentant une neutropénie de grade ≥ 3 , le délai médian de survenue de la première réaction était de 6 semaines (intervalle : 0,14-180 semaines), avec une durée médiane de réaction de 1,7 semaine (IC 95 %, intervalle : 1,29-2 semaines). Sur les patients présentant une neutropénie, 1,1 % ont arrêté définitivement l'asciminib, et l'administration a été temporairement suspendue chez 9,6 % des patients en raison de l'effet indésirable.

Une anémie est survenue chez 12,6 % des patients recevant de l'asciminib, avec des réactions de grade 3 survenues chez 5,3 % des patients. Chez les patients présentant une anémie de grade ≥ 3 , le délai médian de survenue de la première réaction était de 30 semaines (intervalle : 0,4-207 semaines), avec une durée médiane de réaction de 0,9 semaine (IC 95 %, intervalle : 0,4-2,1 semaines). Sur les patients présentant une anémie, l'administration de l'asciminib a été temporairement suspendue chez 0,6 % des patients en raison de l'effet indésirable.

Toxicité pancréatique

Une pancréatite est survenue chez 2,5 % des patients recevant de l'asciminib, avec des réactions de grade 3 survenues chez 1,1 % des patients. Toutes ces réactions se sont produites dans l'étude de phase I (X2101). Sur les patients présentant une pancréatite, 0,6 % ont arrêté définitivement l'asciminib, et l'administration d'asciminib a été temporairement suspendue chez 1,1 % en raison de l'effet indésirable. Une élévation asymptomatique des taux sériques de lipase et d'amylase est survenue chez 21,3 % des patients recevant de l'asciminib, avec des réactions de grade 3 et 4 survenues respectivement chez 10,1 % et 2,2 % des patients. Sur les patients présentant une élévation des enzymes pancréatiques, l'asciminib a été arrêté définitivement chez 2 % des patients en raison de l'effet indésirable.

Allongement de l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme est survenu chez 0,8 % des patients recevant de l'asciminib. Dans l'étude clinique ASCEMBL, un patient a présenté un intervalle QTcF de plus de 500 millisecondes (ms) avec une augmentation de plus de 60 ms par rapport à la valeur initiale.

Hypertension

Une hypertension est survenue chez 18 % des patients recevant de l'asciminib, avec des réactions de grade 3 et 4 rapportées respectivement chez 8,1 % et 0,3 % des patients. Chez les patients présentant une hypertension de grade ≥ 3 , le délai médian de survenue du premier événement était de 14 semaines (intervalle : 0,1-156 semaines). Sur les patients présentant une hypertension, l'administration de l'asciminib a été temporairement suspendue chez 0,8 % des patients en raison de l'effet indésirable.

Anomalies biologiques

Une anomalie biologique à type de diminution des taux de phosphates est survenue chez 16,7 % (tous grades) et 6,4 % (grade 3/4) des 156 patients recevant de l'asciminib à raison de 40 mg deux fois par jour.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT-RD).

4.9. Surdosage

Dans les études cliniques, l'asciminib a été administré à des doses allant jusqu'à 280 mg deux fois par jour sans aucun signe de toxicité accrue.

Des mesures générales de prise en charge ainsi qu'un traitement symptomatique doivent être mis en place en cas de suspicion de surdosage.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, Code ATC : L01EA06

Mécanisme d'action

L'asciminib est un inhibiteur puissant de la tyrosine kinase ABL/BCR-ABL1. L'asciminib inhibe l'activité kinase d'ABL1 de la protéine de fusion BCR-ABL1, en ciblant spécifiquement la poche du myristoyl d'ABL.

Effets pharmacodynamiques

In vitro, l'asciminib inhibe l'activité tyrosine kinase d'ABL1 avec des valeurs moyennes de CI_{50} inférieures à 3 nM. Dans des cellules cancéreuses dérivées de patients, l'asciminib inhibe spécifiquement la prolifération des cellules porteuses de BCR-ABL1 avec des valeurs de CI_{50} comprises entre 1 et 25 nM. Dans des cellules conçues pour exprimer soit la forme de type sauvage, soit la forme mutante T315I de BCR-ABL1, l'asciminib inhibe la croissance cellulaire avec des valeurs moyennes de CI_{50} de $0,61 \pm 0,21$ et $7,64 \pm 3,22$ nM, respectivement.

Dans des modèles murins de xénogreffes de LMC, l'asciminib a inhibé de manière dose-dépendante la croissance des tumeurs porteuses soit de la forme de type sauvage, soit de la forme mutante T315I de BCR-ABL1, une régression tumorale étant observée à des doses supérieures à 7,5 mg/kg ou 30 mg/kg deux fois par jour, respectivement.

Électrophysiologie cardiaque

Le traitement par asciminib est associé à un allongement de l'intervalle QT lié à l'exposition.

La corrélation entre la concentration d'asciminib et la variation moyenne estimée par rapport à la valeur initiale de l'intervalle QT corrigé selon la formule de Fridericia ($\Delta QTcF$) a été évaluée chez 239 patients atteints de LMC Ph+ ou de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) Ph+ recevant de l'asciminib à des doses allant de 10 à 280 mg deux fois par jour et de 80 à 200 mg une fois par jour. La $\Delta QTcF$ moyenne estimée était de 3,35 ms

(borne supérieure de l'IC 90 % : 4,43 ms) pour la posologie de 40 mg deux fois par jour et de 3,64 ms (borne supérieure de l'IC 90 % : 4,68 ms) pour la posologie de 80 mg une fois par jour. Voir rubrique 4.4.

Efficacité et sécurité cliniques

LMC-PC Ph+

L'efficacité et la sécurité cliniques de l'asciminib dans le traitement des patients atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+) en cas d'échec thérapeutique ou d'intolérance à au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase ont été évaluées dans l'étude de phase III multicentrique, randomisée, contrôlée *versus* comparateur actif et en ouvert ASCEMBL. La résistance au dernier ITK a été définie selon l'un des éléments suivants : absence de réponse hématologique ou cytogénétique à 3 mois ; BCR-ABL1 (sur l'échelle internationale, EI) > 10 % à 6 mois ou plus ; > 65 % de métaphases Ph+ à 6 mois ou > 35 % à 12 mois ou plus ; perte à tout moment de la réponse hématologique complète (RHC), de la réponse cytogénétique partielle (RCyP), de la réponse cytogénétique complète (RCyC) ou de la réponse moléculaire majeure (RMM) ; nouvelles mutations de BCR-ABL1 pouvant entraîner à tout moment une résistance au médicament étudié ou une évolution clonale des métaphases Ph+. L'intolérance au dernier ITK a été définie comme une toxicité non-hématologique ne répondant pas à un traitement optimal, ou comme une toxicité hématologique récurrente après une réduction de la posologie à la plus faible dose recommandée.

Dans cette étude, 233 patients ont été randomisés selon un ratio de 2:1 et stratifiés en fonction de la réponse cytogénétique majeure (RCyM) à l'inclusion pour recevoir l'asciminib à raison de 40 mg deux fois par jour (N = 157) ou le bosutinib à raison de 500 mg une fois par jour (N = 76). Les patients pour lesquels la présence d'une mutation T315I et/ou V299L avait été identifiée à tout moment avant l'entrée dans l'étude n'ont pas été inclus dans ASCEMBL. Les patients ont poursuivi le traitement jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ou d'un échec du traitement.

Les patients atteints de LMC-PC Ph+ étaient à 51,5 % de sexe féminin et à 48,5 % de sexe masculin avec un âge médian de 52 ans (intervalle : 19-83 ans). Sur les 233 patients, 18,9 % étaient âgés de 65 ans ou plus, et 2,6 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Les patients étaient caucasiens (74,7 %), asiatiques (14,2 %) et noirs (4,3 %). Sur les 233 patients, 80,7 % et 18 % avaient un indice de performance de l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de respectivement 0 ou 1. Les patients qui avaient précédemment reçu 2, 3, 4 et ≥ 5 lignes antérieures d'ITK représentaient respectivement 48,1 %, 31,3 %, 14,6 % et 6 %.

La durée médiane du traitement était de 67 semaines (intervalle : 0,1-162 semaines) pour les patients recevant de l'asciminib et de 30 semaines (intervalle : 1-149 semaines) pour les patients recevant du bosutinib.

Résultats

Le critère d'évaluation principal de l'étude était le taux de RMM à 24 semaines. La RMM est définie comme un ratio BCR-ABL1 (EI) ≤ 0,1 %. Un critère d'évaluation secondaire était le taux de RCyC à 24 semaines. La RCyC est définie comme l'absence de métaphase Ph+ dans la moelle osseuse avec un minimum de 20 métaphases examinées.

Les principaux résultats d'efficacité de l'étude ASCEMBL sont résumés dans le Tableau 4.

Tableau 4 Résultats d'efficacité chez les patients traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase (ASCEMBL)

	Asciminib 40 mg deux fois par jour	Bosutinib 500 mg une fois par jour	Différence (IC 95 %)	Valeur de p
Taux de RMM, % (IC 95 %) à 24 semaines	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
Taux de RCyC, % (IC 95 %) à 24 semaines	N = 103³ 40,78 (31,20 ; 50,90)	N = 62³ 24,19 (14,22 ; 36,74)	17,30 (3,62 ; 30,99)	Non testé formellement
¹ Lors de l'ajustement sur la réponse cytogénétique majeure à l'inclusion				
² Test bilatéral de Cochrane-Mantel-Haenszel stratifié en fonction de la réponse cytogénétique majeure à l'inclusion				
³ Analyse de la RCyC basée sur les patients qui n'étaient pas en RCyC à l'inclusion				

Dans l'étude ASCEMBL, 12,7 % des patients traités par asciminib et 13,2 % des patients recevant du bosutinib avaient une ou plusieurs mutations de BCR-ABL1 détectées à l'inclusion. Une RMM à 24 semaines a été observée chez 35,3 % et 24,8 % des patients recevant de l'asciminib respectivement avec ou sans mutation de BCR-ABL1 à l'inclusion. Une RMM à 24 semaines a été observée chez 25 % et 11,1 % des patients recevant du bosutinib respectivement avec ou sans mutation à l'inclusion. Le taux de RMM à 24 semaines chez les patients chez lesquels le traitement randomisé représentait la troisième, quatrième ou cinquième ligne ou plus d'ITK était respectivement de 29,3 %, 25 % et 16,1 % chez les patients traités par asciminib et de 20 %, 13,8 % et 0 % chez les patients recevant du bosutinib.

Le taux de RMM à 48 semaines était de 29,3 % (IC 95 % : 22,32 ; 37,08) chez les patients recevant de l'asciminib et de 13,2 % (IC 95 % : 6,49 ; 22,87) chez les patients recevant du bosutinib. L'estimation de Kaplan-Meier de la proportion de patients recevant de l'asciminib et maintenant une RMM pendant au moins 48 semaines était de 96,1 % (IC 95 % : 85,4 ; 99,0).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Scemblis dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la LMC (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'asciminib est absorbé rapidement, le taux plasmatique maximal (T_{max}) médian étant atteint 2 à 3 heures après administration orale, indépendamment de la dose. La moyenne géométrique (géocV%) de la C_{max} à l'état d'équilibre est de 1 781 ng/mL (23 %) et 793 ng/mL (49 %) après l'administration d'asciminib à raison de respectivement 80 mg une fois par jour et 40 mg deux fois par jour. La moyenne géométrique (géocV%) de l'ASC_{inf} est de 5 262 ng*h/mL (48 %) après l'administration d'asciminib à raison de 40 mg deux fois par jour. Des modèles PBPK prédisent que l'absorption de l'asciminib est d'environ 100 %, alors que sa biodisponibilité est d'environ 73 %.

La biodisponibilité de l'asciminib peut être réduite par la co-administration de médicaments oraux contenant de l'hydroxypropyl-β-cyclodextrine comme excipient. La co-administration de multiples doses d'itraconazole contenant de l'hydroxypropyl-β-cyclodextrine à raison de 8 g par dose avec une dose de 40 mg d'asciminib a diminué l'ASC_{inf} de l'asciminib de 40,2 % chez des sujets sains.

Effet des aliments

La consommation d'aliments diminue la biodisponibilité de l'asciminib, un repas riche en graisses ayant un impact plus important sur la pharmacocinétique de l'asciminib qu'un repas pauvre en graisses. L'ASC de l'asciminib est diminuée de 62,3 % avec un repas riche en graisses et de 30 % avec un repas pauvre en graisses par rapport à une administration à jeun, indépendamment de la dose d'après des simulations PBPK (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre de l'asciminib est de 111 litres d'après une analyse pharmacocinétique de population. L'asciminib se distribue principalement dans le plasma, avec un ratio sang/plasma moyen de 0,58, indépendamment de la dose d'après des données *in vitro*. L'asciminib est lié à 97,3 % aux protéines plasmatiques humaines, indépendamment de la dose.

Biotransformation

L'asciminib est essentiellement métabolisé par oxydation médiée par le CYP3A4 (36 %), et par glucuroconjugaison médiée par l'UGT2B7 et l'UGT2B17 (respectivement 13,3 % et 7,8 %). Des modèles PBPK prédisent que la sécrétion biliaire de l'asciminib via la protéine liée au cancer du sein (*Breast Cancer Related Protein*, BCRP) représente 31,1 % de sa clairance systémique totale. L'asciminib est le principal composant circulant dans le plasma (92,7 % de la dose administrée).

Élimination

L'asciminib est principalement éliminé par excrétion fécale, avec une contribution mineure de la voie rénale. Quatre-vingts pour cent et 11 % de la dose d'asciminib a été retrouvée respectivement dans les fèces et dans l'urine des sujets sains après administration orale d'une dose unique de 80 mg d'asciminib marqué au [14C]. L'élimination fécale d'asciminib sous forme inchangée représente 56,7 % de la dose administrée.

La clairance orale totale (CL/F) de l'asciminib est de 6,31 L/heure, d'après une analyse pharmacocinétique de population. La demi-vie d'élimination terminale ($T_{1/2}$) de l'asciminib est comprise entre 7 et 15 heures.

Linéarité/non-linéarité

L'asciminib montre une augmentation de l'exposition à l'état d'équilibre (ASC et C_{max}) légèrement plus que proportionnelle à la dose, sur l'intervalle de doses de 10 à 200 mg administrées une ou deux fois par jour.

La moyenne géométrique du ratio d'accumulation moyen est d'un facteur d'environ 2, indépendamment de la dose. Les conditions d'équilibre sont atteintes en 3 jours à la posologie de 40 mg deux fois par jour.

Évaluation *in vitro* du potentiel d'interactions médicamenteuses

Enzymes CYP450 et UGT

In vitro, l'asciminib inhibe de manière réversible le CYP3A4/5, le CYP2C9 et l'UGT1A1 aux concentrations plasmatiques atteintes à une dose quotidienne totale de 80 mg.

Transporteurs

L'asciminib est un substrat de la BCRP et de la P-gp.

L'asciminib inhibe la BCRP et la P-gp avec des valeurs de K_i de respectivement 24,3 et 21,7 μ M. D'après des modèles PBPK, aucune interaction cliniquement pertinente n'est attendue pour les substrats de ces transporteurs.

Multiples voies

L'asciminib est métabolisé par plusieurs voies, notamment les enzymes CYP3A4, UGT2B7 et UGT2B17, et sécrété par voie biliaire par le transporteur BCRP.

Les médicaments qui inhibent ou induisent les voies CYP3A4, UGT et BCRP peuvent modifier l'exposition à l'asciminib.

Populations particulières

Sexe, origine ethnique, poids

L'exposition systémique à l'asciminib n'est pas affectée par le sexe, l'origine ethnique ou le poids dans une mesure cliniquement pertinente.

Insuffisance rénale

Une étude dédiée de l'insuffisance rénale incluant 6 sujets présentant une fonction rénale normale (débit de filtration glomérulaire absolu [DFGa] ≥ 90 mL/min) et 8 sujets présentant une insuffisance rénale sévère ne

nécessitant pas de dialyse (DFGa 15 à < 30 mL/min) a été conduite. L'ASC_{inf} et la C_{max} de l'asciminib sont respectivement augmentées de 56 % et 8 % chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère par rapport à ceux présentant une fonction rénale normale après administration orale d'une dose unique de 40 mg d'asciminib (voir rubrique 4.2). Des modèles pharmacocinétiques de population indiquent une augmentation de la valeur médiane de l'ASC_{0-24h} à l'état d'équilibre de l'asciminib de 11,5 % chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère à modérée par rapport à ceux présentant une fonction rénale normale.

Insuffisance hépatique

Une étude dédiée de l'insuffisance hépatique incluant 8 sujets dans chaque groupe, qui présentaient une fonction hépatique normale, une insuffisance hépatique légère (score Child-Pugh A 5-6), une insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh B 7-9) ou une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh C 10-15), a été conduite. L'ASC_{inf} de l'asciminib est augmentée de 22 %, 3 % et 66 % chez les sujets présentant respectivement une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère par rapport à ceux présentant une fonction hépatique normale après administration orale d'une dose unique de 40 mg d'asciminib (voir rubrique 4.2).

5.3. Données de sécurité préclinique

Des effets cardiovasculaires modérés (augmentation de la fréquence cardiaque, diminution de la pression systolique, diminution de la pression artérielle moyenne et diminution de la pression artérielle pulsée) ont été observés dans des études *in vivo* de sécurité cardiaque conduites chez le chien.

Des anomalies hépatiques histopathologiques (hypertrophie hépatocytaire centrolobulaire, légère hyperplasie des voies biliaires, nécrose hépatocytaire individuelle accrue et hypertrophie hépatocellulaire diffuse) ont été observées chez le rat et le singe. Ces anomalies se sont produites à des expositions basées sur l'ASC équivalentes (rat) ou 8 à 18 fois supérieures (chien et singe) à celles atteintes chez les patients recevant 40 mg deux fois par jour ou 80 mg une fois par jour. Ces anomalies étaient entièrement réversibles.

Une hypertrophie/hyperplasie muqueuse minime (épaississement de la muqueuse avec un allongement fréquent des villosités) était présente dans le duodénum de rats à des expositions basées sur l'ASC 30 ou 22 fois supérieures à celles atteintes chez les patients recevant respectivement 40 mg deux fois par jour ou 80 mg une fois par jour. Cette anomalie était entièrement réversible.

Une hypertrophie minime ou légère de la glande surrénale et une diminution légère à modérée de la vacuolisation dans la zone fasciculée se sont produites à des expositions basées sur l'ASC équivalentes (singe) ou 13 à 19 fois supérieures (rat) à celles atteintes chez les patients recevant respectivement 40 mg deux fois par jour ou 80 mg une fois par jour. Ces anomalies étaient entièrement réversibles.

Carcinogénicité et mutagénicité

L'asciminib n'a pas eu de potentiel mutagène, clastogène ni aneugène que ce soit *in vitro* ou *in vivo*. Aucune étude de carcinogénicité n'a été conduite avec l'asciminib.

Toxicité sur la reproduction

Des études de reproduction animale conduites chez des rates et des lapines gravides ont démontré que l'administration orale d'asciminib pendant l'organogenèse induisait une embryotoxicité, une fœtotoxicité et une tératogénicité.

Dans des études du développement embryo-fœtal, des animaux gravides ont reçu des doses orales d'asciminib à raison de 25, 150 et 600 mg/kg/jour chez la rate et de 15, 50 et 300 mg/kg/jour chez la lapine pendant l'organogenèse.

Dans les études du développement embryo-fœtal, une légère augmentation de malformations fœtales (anasarque et malformations cardiaques) et une augmentation des variantes viscérales et squelettiques ont été observées chez les rats. Une incidence accrue de résorptions, évocatrices d'une mortalité embryofœtale, et une incidence faible de malformations cardiaques, évocatrices d'une tératogénicité, ont été observées chez le lapin. Chez le rat, à la NOEL (*non observed adverse effect level* ou dose sans effet nocif observable) fœtale de 25 mg/kg/jour, les expositions basées sur l'ASC étaient équivalentes ou inférieures à celles atteintes chez les patients recevant respectivement 40 mg deux fois par jour ou 80 mg une fois par jour. Chez le lapin, à la NOEL

foétale de 15 mg/kg/jour, les expositions basées sur l'ASC étaient équivalentes ou inférieures à celles atteintes chez les patients recevant respectivement 40 mg deux fois par jour ou 80 mg une fois par jour.

Dans l'étude de fertilité chez le rat, l'asciminib n'a pas affecté la fonction de reproduction chez les rats mâles et femelles. Un léger effet sur la motilité des spermatozoïdes et leur nombre a été observé à 200 mg/kg/jour, à des expositions basées sur l'ASC 19 ou 13 fois supérieures à celles atteintes chez les patients recevant respectivement 40 mg deux fois par jour ou 80 mg une fois par jour.

Phototoxicité

Chez la souris, l'asciminib a montré des effets phototoxiques dose-dépendants à partir de 200 mg/kg/jour. À la NOAEL de 60 mg/kg/jour, l'exposition basée sur la C_{max} dans le plasma était 15 ou 6 fois supérieure à l'exposition atteinte chez les patients recevant respectivement 40 mg deux fois par jour ou 80 mg une fois par jour.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Scemblix 40 mg comprimés pelliculés

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline (E460i)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Croscarmellose sodique (E468)
Alcool polyvinylique (E1203)
Dioxyde de titane (E171)
Stéarate de magnésium
Talc (E553b)
Dioxyde de silicium colloïdal
Lécithine (E322)
Gomme de xanthane (E415)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

24 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Scemblix est fourni en plaquette thermoformée en PCTFE/PVC/Aluminium contenant 10 comprimés pelliculés.

La présentation suivante est disponible : boîte contenant 60 comprimés pelliculés.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
8-10 RUE HENRI SAINTE-CLAIRE DEVILLE
92500 RUEIL-MALMAISON
FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

- CIP 34009 589 036 2 5 : 60 comprimés pelliculés contenant 40 mg d'asciminib chacun conditionnés en plaquettes thermoformées en PCTFE/PVC/Aluminium

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : {JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

{JJ mois AAAA}

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

PROJET

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Scemblix 40 mg comprimés pelliculés

asciminib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé pelliculé contient du chlorhydrate d'asciminib, équivalent à 40 mg d'asciminib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Titulaire / exploitant

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
8-10 RUE HENRI SAINT-CLAIRE DEVILLE
92500 RUEIL-MALMAISON
FRANCE

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Médicament autorisé N° : 34009 589 036 2 5

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière.
Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sans objet.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUDES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Plaquettes

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Scemblix 40 mg comprimés pelliculés
asciminib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

NOVARTIS PHARMA S.A.S.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Sans objet.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Scemblix 40 mg comprimés pelliculés

asciminib

Encadré

- **Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication pour laquelle vous allez être traité, son utilisation est autorisée à titre dérogatoire dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) et est soumise à une surveillance étroite exercée par les autorités de santé, concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.**
- **Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament :** elle contient des informations importantes pour votre traitement.
- **Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Scemblix et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Scemblix ?
3. Comment prendre Scemblix ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Scemblix ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE SCEMBLIX ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, Code ATC : L01EA06

Qu'est-ce que Scemblix ?

Scemblix contient la substance active asciminib, qui appartient à un groupe de médicaments appelés « inhibiteurs de protéine kinase ».

Dans quels cas Scemblix est-il utilisé ?

Scemblix est utilisé en monothérapie pour traiter les adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique sans mutation T315I :

- précédemment traités par tous les médicaments appelés « inhibiteurs de tyrosine kinase » (ITK) disponibles sur le marché et ayant rechuté, ou réfractaires ou intolérants aux ITK d'après l'évaluation du médecin ; ou
- ayant été précédemment traités par au moins 3 ITK et pour qui le traitement par les ITK restants est contre-indiqué.

La LMC est un type de cancer du sang (leucémie) où l'organisme produit de façon excessive des globules blancs anormaux.

Comment agit Scemblix ?

Scemblix bloque l'action d'une protéine (BCR-ABL1) produite par les globules blancs anormaux et stoppe leur division et leur prolifération.

Si vous avez des questions sur la façon dont Scemblix agit ou sur la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE SCEMBLIX ?

Ne prenez jamais Scemblix

- si vous êtes allergique à l'asciminib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Scemblix si l'une des situations suivantes s'applique à vous :

- Si vous avez actuellement ou avez eu par le passé des douleurs sévères au niveau du haut de l'estomac (inflammation du pancréas, pancréatite).
- Si vous avez eu par le passé ou pourriez avoir actuellement une infection par le virus de l'hépatite B. Cela en raison du fait que Scemblix pourrait réactiver l'hépatite B. Vous serez étroitement surveillé(e) par votre médecin afin de détecter tout signe d'infection avant l'instauration du traitement.

Informez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous vous trouvez dans l'une des situations suivantes pendant votre traitement par Scemblix :

- Si vous présentez une faiblesse, des saignements ou ecchymoses (bleus) spontanés et des infections fréquentes avec des signes tels que fièvre, frissons, maux de gorge ou ulcérations de la bouche (signes de diminution de l'activité de la moelle osseuse, entraînant une réduction du nombre de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes, également connue sous le nom de « myélosuppression »).
- Si vos analyses de sang montrent que vous avez des taux élevés d'enzymes appelées lipase et amylase (signes d'atteinte du pancréas, également connue sous le nom de « toxicité pancréatique »).
- Si vous souffrez de troubles cardiaques ou de troubles du rythme cardiaque, tels qu'un rythme cardiaque irrégulier ou un signal électrique anormal appelé « allongement de l'intervalle QT ».
- Si vos analyses de sang montrent que vous avez un taux faible de potassium ou de magnésium (hypokaliémie ou hypomagnésémie).
- Si vous êtes traité(e) par des médicaments pouvant avoir un effet indésirable sur la fonction du cœur (torsades de pointes) (voir « Autres médicaments et Scemblix »).
- Si vous avez des maux de tête, des vertiges, des douleurs thoraciques ou un essoufflement (signes d'une pression artérielle élevée, également connue sous le nom d'« hypertension »).

Surveillance pendant le traitement par Scemblix

Votre médecin surveillera régulièrement votre état afin de vérifier que le traitement produit l'effet désiré. Vous aurez des examens réguliers, notamment des examens sanguins, pendant le traitement. Ces examens visent à surveiller :

- La quantité de cellules sanguines (globules blancs, globules rouges et plaquettes).
- Les taux d'enzymes pancréatiques (amylase et lipase).
- Les taux d'électrolytes (potassium, magnésium).
- Votre fréquence cardiaque et votre pression artérielle.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des enfants ou des adolescents âgés de moins de 18 ans car aucune donnée n'est disponible dans cette catégorie d'âge.

Autres médicaments et Scemblix

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez notamment :

- Des médicaments utilisés pour traiter les convulsions, tels que la carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne.
- Des médicaments utilisés pour traiter les douleurs et/ou comme sédatifs avant ou pendant des interventions médicales ou chirurgicales, tels que l'alfentanil ou le fentanyl.
- Des médicaments utilisés pour traiter la migraine ou la démence, tels que la dihydroergotamine ou l'ergotamine.
- Des médicaments pouvant avoir un effet indésirable sur l'activité électrique du cœur (torsades de pointes), tels que le bépripil, la chloroquine, la clarithromycine, l'halofantrine, l'halopéridol, la méthadone, la moxifloxacin ou le pimozide.
- Des médicaments utilisés pour réduire la capacité de coagulation du sang, tels que la warfarine.

- Du millepertuis (également connu sous le nom d'*Hypericum perforatum*), une plante médicinale utilisée pour traiter la dépression et de multiples autres pathologies.

Vous devez également prévenir votre médecin si vous prenez déjà Scemblix et qu'un nouveau médicament que vous ne preniez pas auparavant vous est prescrit pendant le traitement par Scemblix.

Interrogez votre médecin ou pharmacien si vous prenez un médicament dont vous n'êtes pas sûr(e) qu'il relève de la liste ci-dessus.

Scemblix avec des aliments et boissons

Ne prenez pas Scemblix avec des aliments. Prenez-le au moins 2 heures après et 1 heure avant toute consommation d'aliments. Pour plus d'informations, voir « Quand prendre Scemblix » à la rubrique 3.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Scemblix peut être nocif pour l'enfant que vous attendez. Si vous êtes une femme en âge de procréer, votre médecin vous expliquera les risques potentiels associés à la prise de Scemblix pendant la grossesse ou l'allaitement.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, votre médecin vous demandera de faire un test de grossesse si nécessaire avant de commencer le traitement par Scemblix.

Si vous tombez enceinte ou que vous pensez être enceinte après avoir commencé le traitement par Scemblix, prévenez immédiatement votre médecin.

Allaitement

On ne sait pas si Scemblix passe dans le lait maternel. Il est recommandé de ne pas allaiter pendant votre traitement par Scemblix et pendant au moins 3 jours après l'arrêt du traitement.

Conseils pour les femmes concernant la contraception

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant votre traitement par Scemblix et pendant au moins 3 jours après l'arrêt du traitement afin d'éviter de tomber enceinte. Demandez à votre médecin quelles sont les différentes méthodes de contraception efficaces.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'asciminib n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Après la prise de ce médicament, si vous ressentez des effets indésirables (tels que des étourdissements ou des troubles de la vision) pouvant affecter votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, vous devez vous abstenir d'effectuer ces activités tant que ces effets indésirables n'ont pas disparu.

Scemblix contient du lactose et du sodium

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. COMMENT PRENDRE SCEMBLIX ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou de pharmacien en cas de doute.

Quelle quantité de Scemblix prendre

Votre médecin vous dira exactement combien de comprimés de Scemblix vous devez prendre par jour, et comment les prendre.

La dose totale recommandée de Scemblix est de 80 mg par jour (2 comprimés de Scemblix 40 mg). Vous devez prendre votre dose quotidienne deux fois par jour : prenez 1 comprimé, puis prenez-en un deuxième environ 12 heures plus tard.

Vous ne devez pas changer la dose ou le schéma d'administration de Scemblix sans en parler d'abord à votre médecin.

En fonction de votre réponse au traitement et des effets indésirables possibles, votre médecin pourra vous demander de prendre une dose plus faible ou d'arrêter temporairement ou définitivement le traitement.

Quand prendre Scemblix

Prenez Scemblix :

- au moins 2 heures après toute consommation d'aliments
- puis attendez au moins 1 heure avant de manger.

Prendre Scemblix à la même heure chaque jour vous aidera à vous rappeler quand prendre votre médicament.

Comment prendre Scemblix

Avalez les comprimés de Scemblix entiers avec un verre d'eau. Vous ne devez pas casser, écraser ni mâcher les comprimés.

Combien de temps prendre Scemblix

Continuez de prendre Scemblix aussi longtemps que votre médecin vous le dit. Il s'agit d'un traitement à long terme, pouvant durer plusieurs mois ou années. Votre médecin surveillera régulièrement votre état afin de vérifier que le traitement exerce l'effet désiré.

Si vous avez des questions sur la durée de votre traitement par Scemblix, parlez-en à votre médecin ou pharmacien.

Si vous avez pris plus de Scemblix que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Scemblix que vous n'auriez dû, ou si quelqu'un d'autre prend accidentellement votre médicament, consultez immédiatement un médecin. Montrez-lui la boîte de Scemblix. Un traitement médical peut s'avérer nécessaire.

Si vous oubliez de prendre Scemblix

Si l'oubli de la dose de Scemblix remonte à plus de 6 heures, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante comme prévu.

Si vous arrêtez de prendre Scemblix

N'arrêtez pas de prendre Scemblix sauf si votre médecin vous dit de le faire.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves

Si vous présentez un effet indésirable grave, arrêtez de prendre ce médicament et prévenez immédiatement votre médecin.

Très fréquent (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

- saignements ou ecchymoses (bleus) spontanés (signes d'un taux faible de plaquettes, thrombopénie)
- fièvre, maux de gorge, infections fréquentes (signes d'un taux faible de globules blancs, neutropénie)

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- rythme cardiaque irrégulier, modification de l'activité électrique du cœur (allongement de l'intervalle QT)
- fièvre supérieure à 38 °C associée à un taux faible de globules blancs (neutropénie fébrile)

Autres effets indésirables possibles

D'autres effets indésirables sont énumérés ci-après. Si ces effets indésirables deviennent sévères, prévenez votre médecin ou votre pharmacien.

Très fréquent (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

- infections du nez et de la gorge (infection des voies respiratoires supérieures)
- fatigue, épuisement, peau pâle (signes d'un taux faible de globules rouges, anémie)
- maux de tête, vertiges, douleurs thoraciques, essoufflement (signes d'une pression artérielle élevée, hypertension)
- maux de tête
- étourdissements
- vision trouble
- sécheresse des yeux
- palpitations
- toux
- vomissements
- diarrhée
- nausées
- douleur abdominale
- éruption cutanée
- douleur au niveau des muscles, des os ou des articulations (douleur musculosquelettique)
- douleur dans les articulations (arthralgie)
- fatigue (épuisement)
- démangeaisons (prurit)

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- fièvre, toux, difficulté à respirer, respiration sifflante (signes d'infection des voies respiratoires inférieures)
- grippe
- perte d'appétit
- douleur thoracique, toux, hoquet, respiration rapide, accumulation anormale de liquide entre les poumons et la cavité thoracique qui, si elle est sévère, peut entraîner un essoufflement (épanchement pleural)
- essoufflement, difficultés à respirer (signes de dyspnée)
- douleur thoracique (douleur thoracique non cardiaque)
- douleurs sévères au niveau du haut de l'estomac (signe d'inflammation du pancréas, pancréatite)
- éruptions avec démangeaisons (urticaire)
- fièvre
- gonflement généralisé (œdème)

Résultats anormaux d'analyses de sang

Pendant le traitement par Scemblix, les résultats d'analyses de sang peuvent être anormaux, ce qui peut renseigner votre médecin sur la fonction de vos organes, par exemple :

Très fréquent (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

- taux élevé des enzymes lipase et amylase (fonction du pancréas)
- taux élevé des enzymes transaminases, notamment alanine aminotransférase (ALAT), aspartate aminotransférase (ASAT) et gamma-glutamyltransférase (GGT) (fonction du foie)
- taux élevé de graisses/lipides (dyslipidémie)

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- taux élevé de bilirubine (fonction du foie)
- taux élevé de créatine phosphokinase (fonction des muscles)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER SCEMBLIX ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette thermoformée et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou semble avoir été ouvert.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient Scemblix

- La substance active est l'asciminib.
Chaque comprimé pelliculé de 40 mg contient du chlorhydrate d'asciminib, équivalant à 40 mg d'asciminib.
- Les autres composants sont :
Lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E460i), hydroxypropylcellulose (E463), croscarmellose sodique (E468), alcool polyvinylique (E1203), dioxyde de titane (E171), stéarate de magnésium, talc (E553b), dioxyde de silicium colloïdal, lécithine (E322), gomme de xanthane (E415), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172).
Voir « Scemblix contient du lactose et du sodium » à la rubrique 2

Qu'est-ce que Scemblix et contenu de l'emballage extérieur

Scemblix 40 mg comprimés pelliculés : comprimé violet clair, rond, biconvexe, à bords biseautés, d'environ 8 mm de diamètre, portant le logo Novartis sur une face et « 40 » sur l'autre.

Scemblix est fourni en plaquettes thermoformées contenant 10 comprimés pelliculés.

La présentation suivante est disponible : boîte contenant 60 comprimés pelliculés.

Titulaire de l'autorisation d'accès précoce

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
8-10 RUE HENRI SAINTE-CLAIRE DEVILLE
92500 RUEIL-MALMAISON
FRANCE

Exploitant de l'autorisation d'accès précoce

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
8-10 RUE HENRI SAINTE-CLAIRE DEVILLE
92500 RUEIL-MALMAISON
FRANCE

Fabricant

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
8-10 RUE HENRI SAINTE-CLAIRE DEVILLE
92500 RUEIL-MALMAISON
FRANCE

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

<{mois AAAA}>