

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Scemblix 20 mg comprimés pelliculés
Scemblix 40 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Scemblix 20 mg comprimés pelliculés

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

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 43 mg de lactose monohydraté.

Scemblix 40 mg comprimés pelliculés

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

Excipient 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 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.

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. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Scemblix est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+) précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

La dose recommandée est de 40 mg deux fois par jour à environ 12 heures d'intervalle.

Oubli de dose

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

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

La dose initiale est de 40 mg deux fois par jour, et la dose réduite est de 20 mg deux fois par jour. La dose peut être modifiée en fonction de la sécurité et tolérance de chaque patient, comme indiqué dans le Tableau 1. Asciminib doit être arrêté définitivement chez les patients ne tolérant pas une dose de 20 mg deux fois par jour.

Tableau 1 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 x 10 ⁹ /l et/ou plaquettes < 50 x 10 ⁹ /l	Suspendre l'administration de l'asciminib jusqu'à résolution à PN ≥ 1 x 10 ⁹ /l et/ou plaquettes ≥ 50 x 10 ⁹ /l. En cas de résolution : <ul style="list-style-type: none"> • 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 ≥ 1 x 10 ⁹ /l et plaquettes ≥ 50 x 10 ⁹ /l, puis reprendre à dose réduite.
Élévation asymptomatique de l'amylase et/ou de la lipase	
Élévation > 2,0 x LSN	Suspendre l'administration de l'asciminib jusqu'à résolution à < 1,5 x LSN. <ul style="list-style-type: none"> • 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. <ul style="list-style-type: none"> • 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 de l'Institut National du Cancer (NCI 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 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. 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 suspendre temporairement l'administration du traitement, de réduire la dose ou d'arrêter définitivement le traitement, comme indiqué dans le Tableau 1 (voir rubrique 4.2).

Toxicité pancréatique

Des pancréatites et des élévations asymptomatiques 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 des élévations des taux sériques de lipase et d'amylase, il est nécessaire de suspendre temporairement l'administration du traitement, de réduire la dose ou d'arrêter définitivement le traitement, comme indiqué dans le Tableau 1 (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).

L'hypertension et tous autres facteurs de risque cardiovasculaire doivent être surveillés régulièrement et pris en charge par les traitements standards pendant le traitement par asciminib.

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::ABL1. 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 bépridil, la chloroquine, la clarithromycine, l'halofantrine, l'halopéridol, la méthadone, la moxifloxacine ou le pimozide (voir rubrique 5.1).

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.

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de l'asciminib avec des inducteurs puissants du CYP3A4, tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*), qui peut entraîner une moindre efficacité de l'asciminib.

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.

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.

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 doit être interrompu pendant le traitement et 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. Cependant, des effets indésirables sur la motilité et le taux de spermatozoïdes ont été observés chez le rat à des doses de 200 mg/kg/jour (voir rubrique 5.3). La pertinence sur la fertilité humaine n'est pas connue.

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 (37,1 %), infections des voies respiratoires supérieures (28,1 %), thrombopénie (27,5 %), fatigue (27,2 %), céphalées (24,2 %), arthralgie (21,6 %), augmentation des enzymes pancréatiques (21,3 %), douleur abdominale (21,3 %), diarrhée (20,5 %) 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 (8,7 %) et anémie (5,3 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 12,4 % 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 %).

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 (ASCSEMBL) et dans l'étude de phase I X2101. Dans l'étude ASCSEMBL, 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 116 semaines (intervalle : 0,1 - 342 semaines).

Les effets indésirables survenus dans les études cliniques (Tableau 2) 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 2 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
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Dyslipidémie ⁶
	Fréquent	Appétit diminué, hyperglycémie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées, étourdissement
Affections oculaires	Fréquent	Sécheresse oculaire, vision trouble
Affections cardiaques	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 et 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 et 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). 2 % des patients recevant de l'asciminib ont arrêté définitivement le traitement en raison d'une thrombopénie, et l'administration d'asciminib 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 7,3 % et 8,4 % 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 1,79 semaine (IC 95 %, intervalle : 1,29-2 semaines). 1,1 % des patients recevant de l'asciminib ont arrêté définitivement le traitement en raison d'une neutropénie, et l'administration d'asciminib a été temporairement suspendue chez 9,6 % des patients en raison de l'effet indésirable.

Une anémie est survenue chez 12,9 % 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 : 0,43-2,14 semaines). 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). 0,6 % des patients recevant de l'asciminib ont arrêté définitivement le traitement en raison d'une pancréatite, et l'administration d'asciminib a été temporairement suspendue chez 1,1 % en raison de l'effet indésirable. Des élévations asymptomatiques des taux sériques de lipase et d'amylase sont survenues 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 2,2 % 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 ASCSEMBL, un patient a présenté un intervalle QTcF prolongé de plus de 500 millisecondes (ms) avec une augmentation de plus de 60 ms par rapport à la valeur initiale, et un patient a présenté un intervalle QTcF prolongé avec une augmentation de plus de 60 ms par rapport à la valeur initiale.

Hypertension

Une hypertension est survenue chez 18,5 % des patients recevant de l'asciminib, avec des réactions de grade 3 et 4 rapportées respectivement chez 8,4 % 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). 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 17,9 % (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 après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

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. 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 ASCSEMBL. 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 ASCSEMBL. 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 randomisé était de 103 semaines (intervalle : 0,1-201 semaines) pour les patients recevant de l'asciminib et de 31 semaines (intervalle : 1-188 semaines) pour les patients recevant du bosutinib.

Résultats

Le critère d'évaluation principal de l'étude était le taux de RMM à 24 semaines et le principal critère d'évaluation secondaire était le taux de RMM à 96 semaines. La RMM est définie comme un ratio BCR::ABL1 (EI) $\leq 0,1$ %. Parmi les autres critères d'évaluation secondaires, il y avait le taux de RCyC à 24 semaines et à 96 semaines ; la RCyC est définie comme l'absence de métaphase Philadelphie positive dans la moelle osseuse avec un minimum de 20 métaphases examinées.

Les principaux résultats d'efficacité de l'étude ASCSEMBL sont résumés dans le Tableau 3.

Tableau 3 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 %)¹	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 (2,19 ; 22,30)	0,029 ²
Taux de RMM, % (IC 95 %) à 96 semaines	37,58 (29,99 ; 45,65)	15,79 (8,43 ; 25,96)	21,74 (10,53 ; 32,95)	0,001 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
Taux de RCyC, % (IC 95 %) à 96 semaines	39,81 (30,29 ; 49,92)	16,13 (8,02 ; 27,67)	23,87 (10,3 ; 37,43)	Non testé formellement

¹ Lors de l'ajustement sur la réponse cytogénétique majeure à l'inclusion
² Test bilatéral de Cochran-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

Le critère principal et le principal critère secondaire étaient les seuls dont la signification statistique a été formellement testée conformément au protocole.

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.

L'estimation de Kaplan-Meier de la proportion de patients recevant de l'asciminib et maintenant une RMM pendant au moins 72 semaines était de 96,7 % (IC 95 % : 87,4 ; 99,2).

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

Absorption

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} et l' ASC_{tau} à l'état d'équilibre est, respectivement, de 793 ng/ml (49 %) et 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'une solution orale 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 (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, et par glucuroconjugaison médiée par l'UGT2B7 et l'UGT2B17. 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.

L'asciminib est éliminé par sécrétion biliaire via la protéine de résistance du cancer du sein (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP).

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 de l'asciminib est de 5,2 heures pour une posologie de 40 mg deux fois par jour.

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 est d'un facteur d'environ 2. 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 de 40 mg deux fois par jour.

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 μM .

Multipl es 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 étaient 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 était 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

Pharmacologie de sécurité

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 les chiens, probablement à des expositions basées sur l'ASC 12 fois supérieures à celles atteintes chez les patients recevant la dose recommandée de 40 mg deux fois par jour.

Toxicité à doses répétées

Des anomalies pancréatiques (augmentation de l'amylase et de la lipase sériques, lésions des cellules acineuses) sont survenues chez les chiens à des expositions basées sur l'ASC inférieures à celles atteintes chez les patients recevant la dose recommandée de 40 mg deux fois par jour. Une tendance à la récupération a été observée.

Des élévations des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine ont été observées chez les rats, les chiens et les singes. Des anomalies hépatiques histopathologiques (hypertrophie hépatocytaire centrolobulaire, légère hyperplasie des voies biliaires, nécrose hépatocytaire individuelle accrue et hypertrophie hépatocellulaire diffuse) ont été observées chez les rats et les singes. Ces anomalies sont survenues à des expositions basées sur l'ASC équivalentes (rats) ou 12 à 18 fois supérieures (chiens et singes, respectivement) à celles atteintes chez les patients recevant la dose recommandée de 40 mg deux fois par jour. Ces anomalies étaient entièrement réversibles.

Les effets sur l'hématopoïèse (réduction de la masse sanguine, augmentation des pigments spléniques ou médullaires et augmentation des réticulocytes) étaient compatibles avec une anémie hémolytique extravasculaire légère et régénérative chez toutes les espèces. Ces changements sont survenus à des expositions basées sur l'ASC équivalentes (rats) ou 12 à 14 fois supérieures (chiens et singes, respectivement) à celles atteintes chez les patients recevant la dose recommandée de 40 mg deux fois par jour. Ces anomalies étaient entièrement réversibles.

Une hypertrophie/hyperplasie muqueuse minimale (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 fois supérieures à celles atteintes chez les patients à la dose recommandée de 40 mg deux fois par jour. Cette anomalie était entièrement réversible.

Une hypertrophie minimale ou légère de la glande surrénale et une diminution légère à modérée de la vacuolisation dans la zone fasciculée sont survenues à des expositions basées sur l'ASC équivalentes (singes) ou 19 fois supérieures (rats) à celles atteintes chez les patients recevant la dose recommandée de 40 mg deux 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 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 les lapins. Chez les rats, à la dose sans effet nocif observable (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) fœtale de 25 mg/kg/jour, les expositions basées sur l'ASC étaient équivalentes à celles atteintes chez les patients recevant la dose recommandée de 40 mg deux fois par jour. Chez les lapins, à la NOAEL fœtale de 15 mg/kg/jour, les expositions basées sur l'ASC étaient équivalentes à celles atteintes chez les patients recevant la dose recommandée de 40 mg deux 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 fois supérieures à celles atteintes chez les patients recevant la dose recommandée de 40 mg deux fois par jour.

Aucune étude de toxicité sur le développement pré et postnatal n'a été réalisée.

Phototoxicité

Chez les 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 fois supérieure à l'exposition atteinte chez les patients recevant la dose recommandée de 40 mg deux fois par jour.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Scemblix 20 mg et 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)

Scemblix 20 mg comprimés pelliculés seulement

Oxyde de fer jaune (E172)

Scemblix 40 mg comprimés pelliculés seulement

Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

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 plaquettes thermoformées en PCTFE/PVC/Aluminium contenant 10 comprimés pelliculés.

Les présentations suivantes sont disponibles :
Boîtes contenant 20 ou 60 comprimés pelliculés.

Scemblix 40 mg comprimés pelliculés sont également disponibles en conditionnements multiples contenant 180 (3 boîtes de 60) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1670/001-005

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

25 août 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelone
Espagne

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Scemblix 20 mg comprimés pelliculés
asciminib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

20 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. 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.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1670/001	20 comprimés pelliculés de 20 mg
EU/1/22/1670/002	60 comprimés pelliculés de 20 mg

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Scemblix 20 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Scemblix 20 mg comprimés
asciminib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Scemblix 40 mg comprimés pelliculés
asciminib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

20 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. 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.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1670/003	20 comprimés pelliculés de 40 mg
EU/1/22/1670/004	60 comprimés pelliculés de 40 mg

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Scemblix 40 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Scemblix 40 mg comprimés pelliculés
asciminib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

Conditionnement multiple : 180 (3 x 60) comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. 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.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1670/005 180 (3 x 60) comprimés pelliculés de 40 mg

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Scemblix 40 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Scemblix 40 mg comprimés pelliculés
asciminib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient du chlorhydrate d'asciminib, équivalant 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
Fait partie d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. 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.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1670/005

180 (3 x 60) comprimés pelliculés de 40 mg

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Scemblix 40 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDÉS**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Scemblix 40 mg comprimés
asciminib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Scemblix 20 mg comprimés pelliculés

Scemblix 40 mg comprimés pelliculés

asciminib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- 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. Voir rubrique 4.

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

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 un médicament contre le cancer utilisé pour traiter les adultes atteints d'un type de cancer du sang (leucémie) appelé leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+). Il est administré aux patients qui ont été précédemment traités par deux médicaments contre le cancer ou plus appelés « inhibiteurs de tyrosine kinase ».

Comment agit Scemblix ?

Dans la LMC-Ph+, l'organisme produit un grand nombre de globules blancs anormaux. Scemblix bloque l'action d'une protéine (BCR::ABL1) qui est produite par ces globules blancs anormaux et stoppe leur division et leur prolifération.

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

2. Quelles sont les informations à connaître 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 qui pourraient être dues à des problèmes liés à votre pancréas (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. Ceux-ci peuvent être des signes de diminution de l'activité de la moelle osseuse, entraînant une myélosuppression (réduction du nombre de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes).
- 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 une activité électrique cardiaque anormale appelée « allongement de l'intervalle QT » qui peuvent être observés à l'aide d'un électrocardiogramme (ECG).
- 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 (possibles 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.

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 habituellement utilisés pour traiter les convulsions (crises), 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 bépridil, 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.

Si vous prenez déjà Scemblix, vous devez prévenir votre médecin si un nouveau médicament vous est prescrit.

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 ce médicament 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.

Grossesse

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 sa prise pendant la grossesse ou l'allaitement.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, votre médecin peut vous demander de faire un test de grossesse 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.

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.

Allaitement

On ne sait pas si Scemblix passe dans le lait maternel. Par conséquent, vous devez arrêter d'allaiter pendant votre traitement et pendant au moins 3 jours après l'arrêt du traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament 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 pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Quelle quantité de Scemblix prendre

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

La dose recommandée est 1 comprimé de Scemblix 40 mg deux fois par jour. Prenez 1 comprimé, puis prenez-en un deuxième environ 12 heures plus tard.

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 ce médicament à la même heure chaque jour vous aidera à vous rappeler quand le prendre.

Comment prendre Scemblix

Avalez les comprimés entiers avec un verre d'eau. Vous ne devez pas les casser, les écraser ni les mâcher pour garantir que vous recevez la bonne dose.

Combien de temps prendre Scemblix

Continuez de prendre ce médicament 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, 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 comprimés que vous n'auriez dû, ou si quelqu'un d'autre prend accidentellement votre médicament, consultez immédiatement un médecin. Montrez-lui la boîte. Un traitement médical peut s'avérer nécessaire.

Si vous oubliez de prendre Scemblix

S'il reste moins de 6 heures avant votre prochaine dose, ne prenez pas la dose manquée et prenez la suivante comme prévu.

S'il reste plus de 6 heures avant votre prochaine dose, prenez la dose manquée et prenez la suivante comme prévu.

Si vous arrêtez de prendre Scemblix

N'arrêtez pas de prendre ce médicament 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 indésirables éventuels ?

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
- toux
- vomissements
- diarrhée
- nausées
- douleur abdominale (ventre)
- 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
- vision trouble
- sécheresse des yeux
- palpitations
- 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)

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

- réaction allergique pouvant inclure éruption cutanée, urticaire, difficultés respiratoires ou baisse de la pression artérielle (hypersensibilité)

Résultats anormaux d'analyses de sang

Pendant le traitement, 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

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

- taux élevé de bilirubine (fonction du foie)
- taux élevé de créatine phosphokinase (fonction musculaire)
- taux élevé de sucre dans le sang (glycémie élevée)

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 décrit en Annexe V](#). 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.
Chaque comprimé pelliculé de 40 mg contient du chlorhydrate d'asciminib, équivalant à 40 mg d'asciminib.
- Les autres composants sont :
Comprimés pelliculés de 20 et 40 mg : 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).
Comprimés pelliculés 20 mg seulement : oxyde de fer jaune (E172).
Comprimés pelliculés 40 mg seulement : oxyde de fer noir (E172).
Voir « Scemblix contient du lactose et du sodium » à la rubrique 2

Comment se présente Scemblix et contenu de l'emballage extérieur

Scemblix 20 mg comprimés pelliculés (comprimés) : 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 40 mg comprimés pelliculés (comprimés) : 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.

Les présentations suivantes sont disponibles :
Boîtes contenant 20 ou 60 comprimés pelliculés.

Scemblix 40 mg comprimés pelliculés sont également disponibles en conditionnements multiples contenant 180 (3 boîtes de 60) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

Fabricant

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelone
Espagne

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES
DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur le(s) PSUR concernant asciminib, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Compte-tenu des données disponibles sur l'hypersensibilité provenant d'(des) essai(s) clinique(s) et des programmes d'accès compassionnel et précoce, incluant trois cas avec une relation temporelle étroite, et deux cas avec une réapparition de la réaction à deux reprises après réintroductions ; et compte-tenu que les réactions d'hypersensibilité sont fréquentes pour les autres inhibiteurs de tyrosine kinase, le PRAC considère qu'une relation causale entre l'asciminib et l'hypersensibilité est raisonnablement possible. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant de l'asciminib doivent être mises à jour en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à asciminib, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant asciminib demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.