RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Scemblix 20 mg, comprimé pelliculé

Scemblix 40 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION

Scemblix comprimés pelliculés de 20 mg :

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

Scemblix comprimés pelliculés de 40 mg :

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

Liste des excipients :

Scemblix comprimés pelliculés de 20 mg :

- Lactose monohydraté *
- Cellulose microcristalline (E460i) (fine)
- Cellulose microcristalline (E460i) (granulaire)
- Hydroxypropylcellulose (E463)
- Croscarmellose sodique (E468)
- Alcool polyvinylique (E1203)
- Dioxyde de titane(E171)
- Stéarate de magnésium (E470b)
- Talc (E553b)
- Silice colloïdale anhydre/Dioxyde de silicium colloïdal
- Lécithine (E322)
- Oxyde de fer jaune (E172)
- Gomme xanthane (E415)
- Oxyde de fer rouge (E172)

Scemblix comprimés pelliculés de 40 mg :

- Lactose monohydraté *
- Cellulose microcristalline (E460i) (fine)
- Cellulose microcristalline (E460i) (granulaire)
- Hydroxypropylcellulose (E463)
- Croscarmellose sodique (E468)
- Alcool polyvinylique (E1203)
- Dioxyde de titane(E171)
- Stéarate de magnésium (E470b)
- Talc (E553b)

- Silice colloïdale anhydre/Dioxyde de silicium colloïdal
- Lécithine (E322)
- Gomme xanthane (E415)
- Oxyde de fer rouge (E172)
- Oxyde de fer noir (E172)

Excipient à effet notoire :

- Lactose

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRESENTATION

Comprimé pelliculé.

Scemblix comprimés pelliculés de 20 mg :

Les comprimés sont jaune pâle, ronds, biconvexes, à bords biseautés, d'un diamètre d'environ 6 mm, sans barre de sécabilité, avec le logo « Novartis » gravé sur une face et «20 » sur l'autre.

Boite de 60 comprimés pelliculés.

Scemblix comprimés pelliculés de 40 mg :

Les comprimés sont violets/blancs, ronds, biconvexes, à bords biseautés, d'un diamètre d'environ 8 mm, sans barre de sécabilité, avec le logo « Novartis » gravé sur une face et «40 » sur l'autre.

Boite de 60 comprimés pelliculés.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Scemblix est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints

- De leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif (LMC Ph+), nouvellement diagnostiquée ou traitée précédemment par inhibiteur de tyrosine kinase c-abl, en phase chronique (PC)
- LMC-PC Ph+, qui présente la mutation T315I.

4.2. Posologie et mode d'administration

Un traitement par Scemblix doit être initié par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Posologie usuelle

LMC-PC Ph+

La dose journalière totale recommandée de Scemblix est de 80 mg. Scemblix peut être pris par voie orale, soit à raison de 80 mg une fois par jour, approximativement au même moment de la journée, soit à raison de 40 mg deux fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle.

Les patients qui passent de 40 mg deux fois par jour à 80 mg une fois par jour doivent commencer à prendre Scemblix une fois par jour environ 12 heures après la dernière dose administrée deux fois par jour, puis continuer à prendre 80 mg une fois par jour.

Les patients qui passent de 80 mg une fois par jour à 40 mg deux fois par jour doivent commencer à prendre Scemblix deux fois par jour environ 24 heures après la dernière dose administrée une fois par jour, puis continuer à prendre 40 mg deux fois par jour à intervalles de 12 heures (voir « Efficacité clinique »).

LMC-PC Ph+, qui présente la mutation T315I

La dose recommandée de Scemblix est de 200 mg, prise par voie orale deux fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle.

Durée du traitement

Le traitement par Scemblix doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce qu'une toxicité inacceptable ne survienne.

Ajustement de la posologie du fait d'effets indésirables/d'interactions

LMC-PC Ph+

Pour gérer les effets indésirables médicamenteux de Scemblix, la dose peut être réduite en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles, comme décrit dans le tableau 1. Une fois les effets indésirables traités avec succès, le traitement par Scemblix peut être repris comme indiqué dans le tableau 1.

Scemblix doit être arrêté définitivement chez les patients qui ne tolèrent pas une dose journalière totale de 40 mg.

LMC-PC Ph+, qui présente la mutation T315I

Pour gérer les effets indésirables médicamenteux de Scemblix, la dose peut être réduite en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles, comme décrit dans le tableau 1. Une fois les effets indésirables traités avec succès, le traitement par Scemblix peut être repris comme indiqué dans le tableau 1.

Scemblix doit être arrêté définitivement chez les patients qui ne tolèrent pas une dose de 160 mg deux fois par jour.

Tableau 1 Ajustement de la posologie de Scemblix

Dose initiale	**Dose réduite**	**Reprise**
80 mg une fois par jour	40 mg une fois par jour	80 mg une fois par jour
40 mg deux fois par jour	20 mg deux fois par jour	40 mg deux fois par jour
200 mg deux fois par jour	160 mg deux fois par jour	200 mg deux fois par jour

L'ajustement posologique recommandée pour le traitement d'une sélection d'effets indésirables médicamenteux est présentée dans le tableau 2.

Tableau 2 Adaptation posologique de Scemblix pour le traitement d'une sélection d'effets indésirables médicamenteux

Effet indésirable médicamenteux	Ajustement posologique
Thrombopénie et/ou neutropénie	
NAN[1] < 1 × 10^9/l et/ou PLT[2] < 50 × 10^9/l	Suspendre Scemblix jusqu'à atteindre NAN ≥ 1 × 10^9/l et/ou PLT ≥ 50 × 10^9/l. Après disparition de l'effet indésirable : Dans les 2 semaines : poursuivre le traitement avec la dose initiale de Scemblix. Après plus de 2 semaines : poursuivre le traitement avec une dose réduite de Scemblix. En cas de thrombopénie et/ou de neutropénie sévère récidivante, le traitement par Scemblix doit être interrompu jusqu'à atteindre NAN ≥ 1 × 10^9/l et PLT ≥ 50 × 10^9/l, puis repris à dose réduite.
Augmentation asymptomatique de l'amylase et/ou de la lipase	
Augmentation > 2 × LSN[3]	Arrêter Scemblix jusqu'à ce que le taux redescende à < 1,5 × LSN. Après disparition de l'effet indésirable médicamenteux : poursuivre le traitement avec une dose réduite de Scemblix. Si des effets indésirables médicamenteux se produisent à nouveau avec une dose réduite, arrêter définitivement Scemblix. Si l'effet indésirable médicamenteux ne disparaît pas : arrêter définitivement Scemblix. Effectuer des examens diagnostiques pour exclure une pancréatite.
Effets indésirables médicamenteux non hématologiques	
Effets indésirables médicamenteux de grade 3 ou supérieur[4]	Arrêter Scemblix jusqu'à ce qu'ils aient disparu ou qu'une amélioration au grade 1 ou inférieur se soit produite. Après disparition de l'effet indésirable : poursuivre le traitement avec une dose réduite de Scemblix. Si l'effet indésirable ne disparaît pas : arrêter définitivement Scemblix.

[1] *NAN : numération absolue des neutrophiles ;*
[2] *PLT : thrombocytes ;*
[3] *LSN : limite supérieure de la normale ;*
[4] *Basé sur les critères généraux de la terminologie des événements indésirables (CTCAE) v. 4.03*

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

Chez les patients présentant un trouble de la fonction hépatique léger, modéré ou sévère et qui prennent Scemblix, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. La prudence est de mise chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique, qui reçoivent Scemblix 200 mg deux fois par jour (voir « Pharmacocinétique »).

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Chez les patients présentant un trouble de la fonction rénale léger, modéré ou sévère et qui prennent Scemblix, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. La prudence est de mise chez les patients présentant des troubles sévères de la fonction rénale, qui reçoivent Scemblix 200 mg deux fois par jour (voir « Pharmacocinétique »).

Patients âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité pour les patients âgés de moins de 18 ans ne sont pas démontrées.

Prise retardée

Schéma d'administration une fois par jour : si une dose de Scemblix est retardée de plus de 12 heures environ, elle doit être omise et la dose suivante doit être prise comme prévu.

Schéma d'administration deux fois par jour : si une dose de Scemblix est retardée de plus de 6 heures environ, elle doit être omise et la dose suivante doit être prise comme prévu.

Mode d'administration

Scemblix doit être pris par voie orale, sans nourriture. La prise de nourriture doit être évitée pendant au moins 2 heures avant et 1 heure après la prise de Scemblix (voir « Interactions » et « Pharmacocinétique »).

Les comprimés pelliculés de Scemblix doivent être pris entiers, avec un verre d'eau, et ne doivent pas être cassés, écrasés ou mâchés.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients selon la composition.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Myélosuppression

Des cas de thrombopénie, de neutropénie et d'anémie ont été observés chez des patients sous Scemblix. Des cas de thrombopénie et de neutropénie sévères (NCI CTCAE grade 3 ou 4) ont été rapportés pendant le traitement par Scemblix (voir « Effets indésirables »). La myélosuppression était généralement réversible et traitée par l'arrêt temporaire de Scemblix. Un hémogramme complet doit être réalisé toutes les deux semaines pendant les 3 premiers mois de traitement, puis tous les mois ou selon l'indication clinique. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme de myélosuppression.

En fonction de la sévérité de la thrombopénie et/ou de la neutropénie, la dose de Scemblix doit être réduite, temporairement interrompue ou définitivement arrêtée, comme décrit dans le tableau 2 (voir « Posologie/Mode d'emploi »).

Toxicité pancréatique

Une pancréatite est survenue chez 11 des 556 (2%) patients recevant Scemblix, avec des effets indésirables médicamenteux de grade 3 chez 6 (1,1%) patients. Scemblix a été arrêté définitivement chez 3 (0,5%) patients, tandis que chez 5 patients (1,1%), Scemblix a été temporairement suspendu en raison d'une pancréatite. Des augmentations asymptomatiques de la lipase et de l'amylase sériques sont survenues chez 110 des 556 (19,8%) patients traités par Scemblix, avec des effets indésirables médicamenteux de grade 3 et 4 chez 41 (7,4%) et 11 (2%) patients, respectivement. Chez 11 (2%) patients, Scemblix a été définitivement interrompu en raison de l'augmentation asymptomatique de la lipase et de l'amylase sériques.

Les taux de lipase et d'amylase sériques doivent être contrôlés tous les mois ou selon l'indication clinique pendant le traitement par Scemblix. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme de toxicité pancréatique. Les patients ayant des antécédents de pancréatite doivent faire l'objet d'examens de contrôle plus fréquents. Si une augmentation de la lipase et de l'amylase sériques est associée à des symptômes abdominaux, le traitement doit être temporairement suspendu et des examens diagnostiques appropriés doivent être envisagés pour exclure une pancréatite (voir « Posologie/Mode d'emploi »).

En fonction de la sévérité de l'augmentation de la lipase et de l'amylase sériques, la dose de Scemblix doit être réduite, temporairement interrompue ou définitivement arrêtée, comme décrit dans le tableau 2 (voir « Posologie/Mode d'emploi »).

Allongement de l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme est survenu chez 5 des 556 (0,9%) patients traités par Scemblix (voir « Effets indésirables »). Dans l'étude clinique ASCEMBL, un patient a présenté un QTcF prolongé à plus de 500 ms associé à une augmentation du QTcF de plus de 60 ms par rapport à l'inclusion, et un patient a présenté un QTcF prolongé avec une augmentation du QTcF de plus de 60 ms par rapport à l'inclusion.

Il est recommandé de réaliser un électrocardiogramme avant le début du traitement par Scemblix et de surveiller le patient pendant le traitement en fonction des indications cliniques. Une hypokaliémie et une hypomagnésémie doivent être corrigées avant l'utilisation de Scemblix et surveillées pendant le traitement en fonction des indications cliniques.

La prudence est de mise en cas d'utilisation de Scemblix à une dose totale quotidienne de 80 mg, en concomitance avec des médicaments présentant un risque connu de torsades de pointes. L'utilisation concomitante de Scemblix 200 mg deux fois par jour et de médicaments présentant un risque connu de torsades de pointes doit être évitée (voir « Interactions » et « Pharmacocinétique »).

Hypertension

Une hypertension est survenue chez 95 des 556 (17,1%) patients traités par Scemblix, des effets indésirables médicamenteux de grade 3 et 4 ayant été rapportés chez 50 (8,5%) et 1 (0,2%) patients, respectivement. Chez les patients présentant une hypertension de grade ≥ 3, le délai médian avant la première apparition d'effets indésirables médicamenteux était de 40,14 semaines (plage : 0,14 à 365 semaines). Scemblix a été temporairement suspendu en raison de l'hypertension chez 5 (0,9%) patients.

Pendant le traitement par Scemblix, l'hypertension doit être surveillée et traitée par un traitement antihypertenseur standard, si cliniquement indiqué

Hypersensibilité

Des événements d'hypersensibilité sont survenus chez 173 des 556 (31,1%) patients recevant Scemblix, des événements de grade ≥ 3 ayant été signalés chez 8 (1,4%) patients. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme d'hypersensibilité et un traitement approprié doit être instauré en fonction de l'indication clinique

Réactivation d'une hépatite B

Une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) est survenue chez des patients porteurs chroniques de ce virus après l'utilisation d'autres inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) BCR :ABL1. Avant de commencer un traitement par Scemblix, les patients doivent subir un test de dépistage de l'infection par le VHB. Les porteurs du VHB nécessitant un traitement par Scemblix doivent faire l'objet d'une surveillance étroite des signes et symptômes d'une infection active par le VHB pendant toute la durée du traitement et pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

Toxicité embryofœtale

D'après les résultats d'études chez l'animal, l'utilisation de Scemblix chez une femme enceinte peut être nocive pour le fœtus. Les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus si Scemblix est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant la prise de Scemblix. Il convient de vérifier si les femmes en âge de procréer sont enceintes avant le début du traitement par Scemblix. Les femmes en âge de procréer sexuellement actives doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par Scemblix ainsi que pendant au moins 3 jours après la prise de la dernière dose (voir « Grossesse, Allaitement »).

Excipients

Les comprimés contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance héréditaire rare au galactose, un déficit total en lactase ou une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Patients exclus des études cliniques

Les patients présentant des maladies graves ou non contrôlées, dont des troubles de la coagulation, des antécédents ou des facteurs de risque d'inflammation du pancréas (pancréatite), d'affections cardiaques cliniquement significatives ou d'anomalies de la repolarisation cardiaque, n'ont pas été intégrés dans les études cliniques portant sur l'asciminib.

4.5. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Principes actifs susceptibles d'influencer les concentrations plasmatiques de l'asciminib

Inhibiteurs puissants du CYP3A4

L'ASC_{inf} et la C_{max} de l'asciminib ont augmenté de 36% et 19%, respectivement, après l'administration concomitante d'une dose unique de 40 mg de Scemblix avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 (clarithromycine). Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique de l'asciminib en cas d'administration concomitante avec l'itraconazole, qui est également un inhibiteur puissant du CYP3A4.

Les modèles pharmacocinétiques basés sur la physiologie (PBPK) prévoient que l'administration concomitante de Scemblix 200 mg deux fois par jour et d'un inhibiteur

puissant du CYP3A4 (clarithromycine) augmente l'ASC_{tau} et la C_{max} de l'asciminib de 77% et 49%, respectivement.

La prudence est de mise lors de l'administration concomitante de Scemblix 200 mg deux fois par jour et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, notamment, mais sans s'y limiter, la clarithromycine, la télithromycine, la troléandomycine, l'itraconazole, le kétoconazole, le voriconazole, le ritonavir, l'indinavir, le nelfinavir ou le saquinavir. Un ajustement de la posologie de Scemblix n'est pas nécessaire.

Inducteurs puissants du CYP3A4

L'administration concomitante d'un inducteur puissant du CYP3A4 (rifampicine) a réduit de 15% l'ASC_{inf} de l'asciminib chez des sujets sains ayant reçu une dose unique de 40 mg de Scemblix, tout en augmentant de 9% la C_{max} de l'asciminib.

L'administration concomitante d'un inducteur puissant du CYP3A4 (phénytoïne) chez des sujets sains qui ont reçu une dose unique de Scemblix de 200 mg a réduit l'ASC_{inf} de l'asciminib de 34% et la C_{max} de l'asciminib de 22%.

La prudence est de mise en cas d'administration concomitante de Scemblix à toutes les posologies recommandées avec des inducteurs puissants du CYP3A4, y compris, mais sans s'y limiter, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*). Un ajustement de la posologie de Scemblix n'est pas nécessaire.

Imatinib

L'ASC_{inf} et la C_{max} de l'asciminib augmentent respectivement de 108% et 59% après l'administration simultanée d'une dose unique de 40 mg de Scemblix avec l'imatinib (un inhibiteur de la BCRP, du CYP3A4, de l'UGT2B17 et de l'UGT1A3/4). Les modifications de l'exposition ne sont pas considérées comme cliniquement significatives.

Autres principes actifs

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique de l'asciminib en cas d'administration concomitante avec le rabéprazole (agent réduisant l'acidité gastrique) et la quinidine (inhibiteur de la P-gp).

<u>Principes actifs dont les concentrations plasmatiques peuvent être modifiées par l'asciminib</u>

Substrats du CYP3A4 avec fenêtre thérapeutique étroite

L'utilisation concomitante de l'asciminib avec un substrat du CYP3A4 (midazolam) a entraîné une augmentation de l'ASC_{inf} et de la C_{max} du midazolam de 28% et 11%, respectivement, chez des volontaires sains recevant 40 mg de Scemblix deux fois par jour.

Les modèles PBPK prévoient que l'utilisation concomitante d'asciminib à une dose de 200 mg deux fois par jour augmentera l'ASC_{tau} et la C_{max} du midazolam de 88% et respectivement, 58%. La prudence est de mise en cas d'utilisation concomitante de Scemblix à toutes les posologies recommandées avec des substrats du CYP3A4 connus pour avoir une fenêtre thérapeutique étroite, y compris, mais sans s'y limiter, les substrats du CYP3A4 fentanyl, alfentanil, dihydroergotamine ou ergotamine (voir « Pharmacocinétique »). Un ajustement de la dose de Scemblix n'est pas nécessaire.

Substrats du CYP2C8

L'ASC_{inf} et la C_{max} du répaglinide (substrat du CYP2C8, du CYP3A4 et de l'OATP1B) ont augmenté respectivement de 8% et de 14% après l'administration concomitante du répaglinide avec l'asciminib 40 mg deux fois par jour. Les modèles PBPK prévoient que l'ASC_{inf} et la C_{max} du répaglinide augmenteront respectivement de 12% et de 8% après l'administration concomitante avec 80 mg d'asciminib une fois par jour, et de 42% et de 25% après l'administration concomitante de 200 mg d'asciminib deux fois par jour. Les modèles PBPK prévoient que l'ASC_{inf} et la C_{max} de la rosiglitazone (substrat du CYP2C8 et du CYP2C9) augmenteront respectivement de 20% et de 3% après l'administration concomitante de la rosiglitazone avec l'asciminib 40 mg deux fois par jour. Les modèles PBPK prévoient que l'ASC_{inf} et la C_{max} de la rosiglitazone augmenteront respectivement de 24% et de 2% après l'administration concomitante avec l'asciminib 80 mg une fois par jour et de 66% et de 8% après l'administration concomitante avec l'asciminib 200 mg. Les modifications de l'exposition ne sont pas considérées comme cliniquement significatives.

Substrats du CYP2C9

L'utilisation concomitante de l'asciminib avec un substrat du CYP2C9 (warfarine) a entraîné une augmentation de l'ASC_{inf} et de la C_{max} de la S-warfarine de 41% et 8%, respectivement, chez des volontaires sains recevant 40 mg de Scemblix deux fois par jour.

L'utilisation concomitante d'asciminib à une dose de 80 mg une fois par jour devrait augmenter l'ASC_{inf} et la C_{max} de la S-warfarine de 52% et 4%, respectivement. L'utilisation concomitante d'asciminib 200 mg deux fois par jour devrait augmenter l'ASC_{inf} et la C_{max} de la S-warfarine de 314% et de 7%, respectivement.

La prudence est de mise en cas d'utilisation concomitante de Scemblix à une dose quotidienne de 80 mg avec des substrats du CYP2C9 connus pour avoir une fenêtre thérapeutique étroite, y compris, mais sans s'y limiter, la phénytoïne ou la warfarine (voir « Pharmacocinétique »). Un ajustement de la dose de Scemblix n'est pas nécessaire.

L'utilisation concomitante Scemblix 200 mg deux fois par jour avec des substrats sensibles du CYP2C9 et des substrats du CYP2C9 connus pour avoir une fenêtre thérapeutique étroite doit être évitée et des alternatives thérapeutiques doivent être envisagées (voir « Pharmacocinétique»). Lorsque l'utilisation concomitante ne peut pas être évitée, la dose du substrat du CYP2C9 doit être réduite. Lorsque l'utilisation concomitante avec la warfarine ne peut pas être évitée, la fréquence du contrôle de la mesure du ratio normalisé international (INR) doit être augmentée car l'effet d'inhibition de la coagulation de la warfarine peut être accru.

Substrats de l'OATP1B ou de la BCRP

Chez les sujets en bonne santé, l'administration concomitante de l'asciminib à une dose de 80 mg une fois par jour et d'un substrat de l'OATP1B, du CYP3A4 et de la P-gp (atorvastatine) a augmenté l'ASC_{inf} et la C_{max} de l'atorvastatine de 14% et de 24%, respectivement. La survenue d'interactions cliniquement pertinentes entre Scemblix à toutes les posologies recommandées et des substrats de l'OATP1B est peu probable.

Des modèles PBPK permettent de prédire que l'utilisation concomitante d'asciminib à la posologie de 40 mg deux fois par jour ou de 80 mg une fois par jour et d'un substrat de la BCRP

(sulfasalazine) entraînerait une augmentation de la C_{max} de la sulfasalazine de 334% et de 342% et à une augmentation de l'ASC_{inf} de 333% et de 340%, alors que l'utilisation concomitante d'asciminib 200 mg deux fois par jour augmenterait la C_{max} et l'ASC_{inf} de la sulfasalazine de 353% et de 359%, respectivement.

Des modèles PBPK permettent de prédire que l'utilisation concomitante d'asciminib à la posologie de 40 mg deux fois par jour ou de 80 mg une fois par jour et d'un substrat de la BCRP et de l'OATP1B (rosuvastatine) entraînerait une augmentation de la C_{max} de la rosuvastatine de 453% et de 530% et à une augmentation de l'ASC_{inf} de 190% et de 202%, alors que l'utilisation concomitante d'asciminib 200 mg deux fois par jour augmenterait la C_{max} et l'ASC_{inf} de la rosuvastatine de 732% et de 311%, respectivement.

La prudence est recommandée en cas d'utilisation simultanée de Scemblix à toutes les posologies recommandées et de substrats de la BCRP, auxquels appartiennent entre autres la sulfasalazine, le méthotrexate, et la rosuvastatine. Il convient de prendre en compte les réductions de doses des substrats de l'OATP1B et de la BCRP recommandées dans les informations professionnelles respectives de chaque substance.

L'utilisation simultanée de Scemblix à toutes les posologies recommandées et de rosuvastatine doit être évitée et d'autres statines doivent être envisagées en remplacement. Si cette utilisation simultanée ne peut être évitée, la dose de rosuvastatine doit être réduite conformément aux recommandations des informations professionnelles de cette substance.

Substrats de la P-gp présentant un indice thérapeutique étroit

Les modèles PBPK prédisent que l'administration concomitante d'asciminib à la posologie de 40 mg deux fois par jour ou de 80 mg une fois par jour avec un substrat de la P-gp tel que la digoxine augmenterait la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de la digoxine de respectivement 30% et 38% et l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (ASC_{inf}) de respectivement 20% et 22%, alors que l'utilisation concomitante d'asciminib 200 mg deux fois par jour augmenterait la C_{max} et l'ASC_{inf} de la digoxine de 62% et de 40%, respectivement.

La prudence est de mise en cas d'administration concomitante de Scemblix à toutes les posologies recommandées avec des substrats de la P-gp connus pour présenter un indice thérapeutique étroit, comme la digoxine, le dabigatran et la colchicine.

Principes actifs allongeant l'intervalle QT

La prudence est de mise en cas d'utilisation concomitante de Scemblix à une dose quotidienne totale de 80 mg et de médicaments présentant un risque connu de torsades de pointes, y compris, mais sans s'y limiter, la chloroquine, la clarithromycine, l'halopéridol, la méthadone ou la moxifloxacine.

L'utilisation concomitante de Scemblix 200 mg deux fois par jour et de médicaments présentant un risque connu de torsades de pointes doit être évitée (voir « Pharmacocinétique »).

Interactions avec les aliments

La biodisponibilité de l'asciminib diminue en cas d'ingestion de nourriture (voir « Posologie/Mode d'emploi » et « Pharmacocinétique »).

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 avec une dose journalière totale de 80 mg. De plus, l'asciminib inhibe de manière réversible, le CYP2C8 et le CYP2C19 à des concentrations plasmatiques atteintes avec une prise de 200 mg deux fois par jour.

Transporteurs

L'asciminib est un substrat de la BCRP et de la P-gp. L'asciminib inhibe la BCRP, la P-gp, l'OATP1B1, l'OATP1B3 et l'OCT1 avec des valeurs de Ki de 24,3, 21,7, 2,46, 1,92 et 3,41, respectivement, dans la plage micromolaire. Compte tenu des informations issues des modèles PBPK, l'asciminib augmente l'exposition aux substrats de l'OATP1B et de la BCRP (voir « Interactions »). L'utilisation simultanée de Scemblix avec un médicament qui est un substrat de la P-gp peut entraîner une augmentation cliniquement significative des concentrations plasmatiques des substrats de la P-gp. Dans ce cas, des changements minimes de concentration peuvent entraîner de graves toxicités. La pertinence clinique de l'interaction avec l'OCT1 n'est actuellement pas connue pour la dose de Scemblix de 200 mg deux fois par jour.

Différentes voies métaboliques

L'asciminib est métabolisé par plusieurs voies, dont les enzymes CYP3A4, UGT2B7 et UGT2B17, et la sécrétion biliaire par le transporteur BCRP.

Les médicaments qui inhibent ou induisent plusieurs voies métaboliques peuvent modifier l'exposition à Scemblix.

L'asciminib inhibe plusieurs voies métaboliques, entre autres CYP3A4, CYP2C9, OATP1B, P-gp et BCRP. Scemblix peut donc augmenter l'exposition aux médicaments qui sont des substrats de ces voies métaboliques (voir « Interactions »).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Traitement des femmes en âge de procréer/contraception

Il convient de vérifier si les femmes en âge de procréer sont enceintes ou non avant le début du traitement par Scemblix.

Les femmes en âge de procréer, sexuellement actives, doivent utiliser un moyen de contraception efficace (méthodes contraceptives avec un taux d'échec inférieur à 1%) pendant le traitement par Scemblix ainsi que pendant au moins 3 jours après la prise de la dernière dose.

Grossesse

En l'absence d'études menées chez la femme enceinte, il n'est pas possible de se prononcer sur les risques liés au médicament.

Des études de reproduction animale chez des rates et des lapines gravides ont montré que l'administration orale d'asciminib pendant l'organogenèse induisait une embryotoxicité, une fœtotoxicité et des malformations (voir « Données précliniques »). L'asciminib est déconseillé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer, qui n'utilisent pas de contraceptifs.

Si Scemblix est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant le traitement par Scemblix, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus (voir « Mises en garde et précautions »).

Allaitement

On ne sait pas si l'asciminib ou ses métabolites passent dans le lait maternel après l'utilisation de Scemblix. Aucune donnée n'est disponible concernant les effets de l'asciminib sur l'enfant allaité ou sur la lactation.

En raison du risque d'effets indésirables graves chez l'enfant allaité, il est recommandé de ne pas allaiter pendant le traitement par Scemblix et pendant au moins 3 jours après la prise de la dernière dose.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets de Scemblix sur la fertilité humaine. Dans l'étude de fertilité chez le rat, l'asciminib n'a pas eu d'effet sur la fonction de reproduction chez les rats mâles et femelles (voir section « Données précliniques/Fertilité »).

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

Aucune étude correspondante n'a été effectuée. Les patients qui éprouvent des vertiges, de la fatigue, des nausées, des troubles de la vue ou d'autres effets indésirables ayant une influence potentielle sur l'aptitude à la conduite ou l'utilisation de machines devraient s'abstenir de ces activités tant que les effets indésirables persistent (voir « Effets indésirables »).

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité général de l'asciminib a été évalué chez 556 patients atteints de LMC Ph+. Dans l'ensemble de données regroupées de l'étude d'autorisation de phase III J12301 (ASC4FIRST) (N = 200 patients nouvellement diagnostiqués atteints de LMC-PC Ph+) (posologie de 80 mg une fois par jour), de l'étude d'autorisation de phase III A2301 (ASCEMBL) (N = 156 patients atteints de LMC-PC Ph+ ayant été précédemment traités par deux ITK ou plus) (posologie de 40 mg deux fois par jour) et de l'étude de phase I X2101, la durée médiane d'exposition à l'asciminib était de 123,29 semaines (fourchette de 0,1 à 439 semaines), 79,3% des patients y ayant été exposés pendant au moins 48 semaines, et 70,9% des patients y ayant été exposés pendant au moins 96 semaines.

Les effets indésirables médicamenteux les plus fréquents, tous grades confondus (incidence ≥ 20%), chez les patients recevant Scemblix ont été les douleurs musculosquelettiques (34,4%), la thrombopénie (28,1%), la fatigue (25,4%), les infections des voies respiratoires supérieures (24,8%), les céphalées (22,8%), la neutropénie (21,8%), l'arthralgie (20,7%) et la diarrhée (20,7%).

Les effets indésirables médicamenteux de grade ≥ 3 les plus fréquents (incidence ≥ 5%) chez les patients recevant Scemblix ont été la thrombopénie (16,5%), la neutropénie (13,8%), les enzymes pancréatiques augmentées (9,4%) et l'hypertension (9,2%).

Des effets indésirables médicamenteux graves sont survenus chez 9,9% des patients sous Scemblix.

Les effets indésirables médicamenteux graves les plus fréquents (incidence ≥ 1%) ont été l'épanchement pleural (1,6%), l'infection des voies respiratoires inférieures (1,6%), la thrombopénie (1,3%), la pancréatite (1,1%) et la fièvre (1,1%).

Liste des effets indésirables médicamenteux

Les effets indésirables médicamenteux sont rangés par classe de systèmes d'organes de la classification MedDRA et par fréquence selon la convention suivante : « très fréquent » (≥ 1/10) ; « fréquent » (≥ 1/100 à < 1/10) ; « occasionnel » (≥ 1/1000 à < 1/100) ; « rare » (≥ 1/10 000 à < 1/1000) ; « très rare » (< 1/10 000).

Tableau 3 : Effets indésirables médicamenteux observés dans les études cliniques avec Scemblix

Effets indésirables médicamenteux	**Catégorie de fréquence[1] (N = 556) Tous grades**
Infections et infestations	
Infection des voies respiratoires supérieures[2]	Très fréquent (24,8%)
COVID-19	Très fréquent (18,5%)
Infection des voies respiratoires inférieures[3]	Fréquent
Grippe	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Thrombopénie[4]	Très fréquent (28,1%)
Neutropénie[5]	Très fréquent (21,8%)
Anémie[6]	Très fréquent (12,9%)
Neutropénie fébrile	Occasionnel
Pancytopénie	Occasionnel
Affections du système immunitaire	
Hypersensibilité	Occasionnel
Affections endocriniennes	
Hypothyroïdie[7]	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Dyslipidémie[8]	Très fréquent (14,2%)
Diminution de l'appétit	Fréquent
Affections du système nerveux	
Céphalées	Très fréquent (22,8%)
Sensation vertigineuse	Très fréquent (11,2%)
Affections oculaires	
Vision trouble	Fréquent
Sécheresse oculaire	Fréquent
Affections cardiaques	
Palpitations	Fréquent
Fibrillation atriale	Fréquent

Effets indésirables médicamenteux	Catégorie de fréquence[1] (N = 556) Tous grades
Affections vasculaires	
Hypertension[9]	Très fréquent (17,1%)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Toux	Très fréquent (12,1%)
Épanchement pleural	Fréquent
Dyspnée	Fréquent
Douleur thoracique non cardiaque	Fréquent
Affections gastro-intestinales	
Enzymes pancréatiques augmentées[10]	Très fréquent (19,8%)
Vomissements	Très fréquent (14%)
Diarrhées	Très fréquent (20,7%)
Nausées	Très fréquent (16,7%)
Douleur abdominale[11]	Très fréquent (19,8%)
Constipation	Très fréquent (11,3%)
Pancréatite[12]	Fréquent
Perforation du gros intestin	Occasionnel
Affections hépatobiliaires	
Enzymes hépatiques augmentées[13]	Très fréquent (14,7%)
Bilirubine sanguine augmentée[14]	Fréquent
Cholécystite[15]	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rash cutané[16]	Très fréquent (19,6%)
Prurit	Très fréquent (11,5%)
Urticaire	Fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Douleur musculosquelettique[17]	Très fréquent (34,4%)
Arthralgie	Très fréquent (20,7%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fatigue[18]	Très fréquent (25,4%)
Œdème[19]	Fréquent
Fièvre[20]	Fréquent
Investigations	
Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme	Occasionnel
Créatine phosphokinase sanguine augmentée	Fréquent

[1]Fréquence basée sur le pool de sécurité (J12301, A2301 et X2101) pour les effets indésirables médicamenteux de Scemblix tous grades confondus (N = 556) ;

[2]Les infections des voies respiratoires supérieures comprennent : infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, pharyngite et rhinite ;

[3]Les infections des voies respiratoires inférieures comprennent : pneumonie, bronchite et trachéobronchite ;

[4]*La thrombopénie comprend : thrombopénie et numération des thrombocytes diminuée ;*

[5]*La neutropénie comprend : neutropénie et neutrophiles diminués ;*

[6]*L'anémie comprend : anémie, hémoglobine diminuée et anémie normocytaire ;*

[7]*L'hypothyroïdie comprend : hypothyroïdie, thyroïdite auto-immune, augmentation de la thyréostimuline dans le sang, hypothyroïdie auto-immune et hypothyroïdie primaire ;*

[8]*La dyslipidémie comprend : hypertriglycéridémie, cholestérol sanguin augmenté, hypercholestérolémie, triglycérides sanguins augmentés, hyperlipidémie et dyslipidémie ;*

[9]*L'hypertension comprend : hypertension et pression artérielle augmentée ;*

[10]*Les enzymes pancréatiques augmentées comprennent : lipase augmentée, amylase augmentée et hyperlipasémie ;*

[11]*La douleur abdominale comprend : douleur abdominale et douleur abdominale haute ;*

[12]*La pancréatite comprend : pancréatite et pancréatite aiguë ;*

[13]*Les enzymes hépatiques augmentées comprennent : alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée, transaminases augmentées et hypertransaminasémie ;*

[14]*La bilirubine sanguine augmentée comprend : bilirubine sanguine augmentée, bilirubine conjuguée augmentée et hyperbilirubinémie ;*

[15]*La cholécystite comprend : cholécystite et cholécystite aiguë ;*

[16]*Le rash cutané comprend : rash, rash maculopapuleux et rash avec démangeaisons ;*

[17]*La douleur musculosquelettique comprend : extrémités douloureuses, dorsalgie, myalgie, douleur osseuse, douleur musculosquelettique, cervicalgie, douleur musculosquelettique du thorax et gêne musculosquelettique;*

[18]*La fatigue comprend : fatigue et asthénie ;*

[19]*L'œdème comprend : œdème et œdème périphérique ;*

[20]*La fièvre comprend : fièvre et température augmentée.*

Dans l'étude ASCEMBL, une diminution des taux de phosphate est apparue comme une anomalie de laboratoire chez 17,9% (tous grades confondus) et 7,1% (grade 3/4) des 156 patients recevant Scemblix à la dose de 40 mg deux fois par jour. Dans l'étude ASC4FIRST, une diminution du taux de phosphate par rapport à la plage normale est apparue comme une anomalie de laboratoire chez 20,5% (tous grades confondus) des 200 patients recevant Scemblix à la dose de 80 mg une fois par jour.

Dans l'étude X2101, une diminution des taux de phosphate est apparue comme une anomalie de laboratoire chez 47,9% (tous grades confondus) et chez 8,3% (grade 3/4) des 48 patients recevant Scemblix à la dose de 200 mg deux fois par jour.

Une augmentation du potassium en tant qu'anomalie de laboratoire a été observée sous asciminib chez 22,5% (tous grades confondus) et 1,3% (grade 3/4) des 556 participants du groupe d'évaluation de la sécurité d'asciminib.

Description d'effets indésirables spécifiques et informations complémentaires

Myélosuppression

Une thrombopénie est survenue chez 156 des 556 (28,1%) patients traités par Scemblix, des effets indésirables médicamenteux de grades 3 et 4 ayant été rapportés chez 39 (7%) et 53 (9,5%) patients, respectivement. Chez les patients présentant une thrombopénie de grade ≥ 3, le délai

médian avant la première apparition d'effets indésirables médicamenteux a été de 6 semaines (plage : 0,14 à 64,14 semaines) avec une durée médiane d'un effet indésirable médicamenteux de 1,57 semaine (IC à 95%, plage : 1,14 à 2 semaines). Scemblix a été arrêté définitivement chez 11 (2%) patients, tandis que chez 70 (12,6%) patients, Scemblix a été temporairement suspendu en raison de la thrombopénie.

Une neutropénie est survenue chez 121 des 556 (21,8%) patients traités par Scemblix, des effets indésirables médicamenteux de grades 3 et 4 ayant été rapportés chez 42 (7,6%) et 35 (6,3%) patients, respectivement. Chez les patients présentant une neutropénie de grade ≥ 3, le délai médian avant la première apparition d'effets indésirables médicamenteux a été de 7,14 semaines (plage : 0,14 à 180,14 semaines) avec une durée médiane d'un effet indésirable médicamenteux de 1,86 semaine (IC à 95%, plage : 1,29 à 2 semaines). Scemblix a été arrêté définitivement chez 7 (1,3%) patients, tandis que chez 52 (9,4%) patients, Scemblix a été temporairement suspendu en raison de la neutropénie.

Une anémie est survenue chez 72 des 556 (12,9%) patients traités par Scemblix, avec des effets indésirables médicamenteux de grade 3 chez 23 (4,1%) patients. Chez les patients présentant une anémie de grade ≥ 3, le délai médian avant la première apparition d'effets indésirables médicamenteux a été de 24,14 semaines (plage : 0,14 à 207 semaines) avec une durée médiane d'un effet indésirable médicamenteux de 0,86 semaine (IC à 95%, plage : 0,29 à 1,71 semaine). Scemblix a été temporairement suspendu chez 3 patients (0,5%) en raison de l'anémie.

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 : l'Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé (AMMPS) -Site internet : https://ammps.gov.ma/

4.9. Surdosage

L'expérience en matière de surdosage de Scemblix est limitée. Dans les études cliniques, Scemblix a été utilisé à des doses allant jusqu'à 280 mg deux fois par jour sans signe d'augmentation de la toxicité. En cas de suspicion d'un surdosage, des mesures générales de soutien et un traitement symptomatique doivent être instaurés.

5. PROPRIETÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Code ATC

L01EA06

Mécanisme d'action

L'asciminib est un inhibiteur oral et puissant de la tyrosine kinase ABL/BCR::ABL1. L'asciminib inhibe l'activité de la kinase ABL1 de la protéine de fusion BCR::ABL1 en ciblant spécifiquement la poche de liaison au myristate de l'ABL.

Pharmacodynamie

In vitro, l'asciminib inhibe l'activité tyrosine kinase d'ABL1 à des valeurs moyennes de CI_{50} inférieures à 3 nanomolaires. Dans des cellules cancéreuses provenant de patients, l'asciminib inhibe spécifiquement la prolifération des cellules contenant BCR::ABL1 avec des valeurs de CI_{50} comprises entre 1 et 25 nanomolaires. Dans des cellules exprimant la forme sauvage ou la forme avec la mutation T315I de BCR::ABL1, l'asciminib inhibe la croissance cellulaire avec des valeurs moyennes de CI_{50} de 0,61 ± 0,21 et 7,64 ± 3,22 nanomolaires, respectivement.

Dans des modèles de xénogreffe murine de LMC, l'asciminib a inhibé de manière dose-dépendante la croissance des tumeurs portant la forme sauvage ou la forme avec la mutation T315I de BCR::ABL1, une régression tumorale étant observée à des doses supérieures à 7,5 mg/kg et 30 mg/kg, respectivement, deux fois par jour.

Électrophysiologie cardiaque

Le traitement par Scemblix a été associé à un allongement de l'intervalle QT dépendant de l'exposition. La corrélation entre la concentration d'asciminib et la variation moyenne maximale estimée de l'intervalle QT avec correction selon Fridericia (ΔQTcF) par rapport à la valeur initiale a été étudiée chez 239 patients atteints de LMC Ph+ ou de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) Ph+ recevant Scemblix à des doses de 10 à 280 mg deux fois par jour et de 80 à 200 mg une fois par jour. Le ΔQTcF moyen estimé était de 3,35 ms (limite supérieure de l'IC à 90%: 4,43 ms) pour la dose de 40 mg de Scemblix deux fois par jour, de 3,64 ms (limite supérieure de l'IC à 90%: 4,68 ms) pour la dose de 80 mg une fois par jour et de 5,37 ms (limite supérieure de l'IC à 90% : 6,77 ms) pour la dose de 200 mg deux fois par jour.

Efficacité clinique

LMC Ph+-PC nouvellement diagnostiquée

L'efficacité clinique et la sécurité de Scemblix dans le traitement de patients atteints de leucémie myéloïde à chromosome Philadelphie positif nouvellement diagnostiquée, en phase chronique (LMC Ph+-PC), ont été évaluées dans l'étude de phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée par agent actif et en ouvert, ASC4FIRST.

Dans cette étude, 405 patients au total ont été randomisés selon un rapport de 1:1, en vue de recevoir Scemblix ou un inhibiteur de tyrosine kinase choisi par le médecin de l'étude (IS-ITK). Avant la randomisation, le médecin de l'étude a choisi l'ITK (imatinib ou ITK de deuxième génération [2G]) à utiliser dans le cas d'une randomisation dans le bras comparateur, et ceci sur base des caractéristiques et comorbidités des patients. Les patients ont été stratifiés en fonction du groupe de risque EU-TOS pour la survie à long terme (ELTS) (faible, intermédiaire, élevé) et du choix de l'ITK effectué avant la randomisation (imatinib ou ITK 2G). Les patients ont reçu Scemblix ou des IS-ITK et le traitement s'est poursuivi jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ou d'un échec du traitement.

Les patients étaient pour 36,8% des femmes et 63,2% des hommes, l'âge médian était de 51 ans (plage : 18 à 86 ans). Parmi les 405 patients, 23,5% avaient 65 ans ou plus, alors que 6,2% avaient 75 ans ou plus. Les patients étaient blancs (53,8%), asiatiques (44,4%), noirs (1%) et 0,7% étaient d'origine ethnique inconnue. Les caractéristiques démographiques au sein des strates imatinib (N = 203) et ITK 2G (N = 202) étaient les suivantes :

Âge médian : 55 ans et respectivement, 43 ans ;

Groupe à haut risque ELTS : 8,4% et respectivement, 13,9% ;

Groupe de Framingham avec risque élevé de maladie cardiovasculaire : 35,5% et respectivement, 17,8%.

Les caractéristiques démographiques étaient similaires entre Scemblix et les IS-ITK, ainsi qu'entre les deux bras des strates imatinib et ITK 2G.

Parmi les 405 patients, 200 ont reçu Scemblix, et 201 ont reçu un IS-ITK. Parmi les 201 patients ayant reçu un IS-ITK, 99 ont été traités par l'imatinib, 49 par le nilotinib, 42 par le dasatinib et 11 par le bosutinib. Quatre patients n'ont reçu aucun traitement.

La durée médiane de traitement s'est élevée à 26,63 mois (plage : 0,16 à 35,58 mois) chez les patients ayant reçu Scemblix, et à 25 mois (plage : 0,3 à 34,53 mois) pour les patients ayant reçu un IS-ITK. Durant 96 semaines, 81,6% des patients sous Scemblix et 60,3% des patients sous IS-ITK ont été sous traitement.

L'étude comportait 2 objectifs principaux pour évaluer la bonne réponse moléculaire (MMR) après 48 semaines. Un objectif principal était la comparaison de Scemblix à un IS-ITK. L'autre objectif principal était la comparaison de Scemblix à un IS-ITK au sein de la strate imatinib. L'objectif secondaire le plus important était l'évaluation de la MMR après 96 semaines pour Scemblix comparé à un IS-ITK et à un IS-ITK au sein de la strate imatrinib. Les objectifs secondaires ont évalué la MMR après 48 et 96 semaines, en comparant Scemblix à un IS-ITK dans la strate ITK 2G.

Les résultats d'efficacité les plus importants de l'étude ASC4FIRST sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4 Résultats d'efficacité chez des patients atteints de LMC Ph+-PC nouvellement diagnostiquée (ASC4FIRST)

Scemblix 80 mg une fois par jour		IS-ITK[1] 100–400 mg une ou deux fois par jour			Différence (IC à 95%)[2]	Valeur p
		Tous les patients (N = 204)	Bras imatinib (N = 102)	Bras ITK 2G (N = 102)		
Taux de MMR, % (IC à 95%) à 48 semaines						
Tous les patients (N = 201)	67,66 (60,72, 74,07)	49,02 (41,97, 56,10)			18,88 (9,59, 28,17)	< 0,001[3]
Bras imatinib (N = 101)	69,31 (59,34, 78,10)		40,2 (30,61, 50,37)		29,55 (16,91, 42,18)	< 0,001[4]
Bras ITK 2G (N = 100)	66 (55,85, 75,18)			57,84 (47,66, 67,56)	8,17 (-5,14, 21,47)	Non testée formellement
Taux de MMR, % (IC à 95%) à 96 semaines						
Tous les patients (N = 201)	74,13 (67,50, 80,03)	51,96 (44,87, 58,99)			22,42 (13,55, 31,29)	< 0,001[3]
Bras imatinib (N = 101)	76,24 (66,74, 84,14)		47,06 (37,10, 57,20)		29,68 (17,57, 41,79)	< 0,001[4]
Bras ITK 2G (N = 100)	72 (62,13, 80,52)			56,86 (46,68, 66,63)	15,14 (2,32, 27,95)	Non testée formellement

Abréviations : MMR, bonne réponse moléculaire (BCR::ABL1^{IS} ≤ 0,1%); IS-ITK, inhibiteur de tyrosine kinase choisi par le médecin ; ITK 2G, inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération ; PRS-ITK, choix de l'ITK avant la randomisation.

[1]IS-ITK comprend l'imatinib (400 mg une fois par jour) et les ITK 2G, à savoir le nilotinib (300 mg deux fois par jour), le dasatinib (100 mg une fois par jour) ou le bosutinib (400 mg une fois par jour).

[2]Estimé en utilisant une différence de risque générale, qui est stratifié selon le PRS-ITK et les groupes de risque basés sur le score ELTS.

[3]Valeur de p ajustée en utilisant le test de Cochran-Mantel-Haenszel unilatéral, stratifié selon le PRS-ITK et les groupes de risque basés sur le score ELTS au début du traitement.

[4]Valeur de p ajustée en utilisant le test de Cochran-Mantel-Haenszel unilatéral, stratifié selon les groupes de risque basés sur le score ELTS.

La durée médiane pour atteindre la MMR chez les patients ayant reçu Scemblix, les IS-ITK dans la strate imatinib et des IS-ITK dans la strate ITK 2G, a été de 24,3 semaines (IC à 95% : 24,1 à 24,6 semaines), 36,4 semaines (IC à 95% : 36,1 à 48,6 semaines), 48,6 semaines (IC à 95% : 36,1 à 60 semaines) et 36,1 semaines (IC à 95% : 24,4 à 48,1 semaines), respectivement.

Les mutations BCR::ABL1 ont été observées chez 4% des patients traités par Scemblix et 2% des patients traités par IS-ITK.

LMC Ph+-PC traitée précédemment

L'efficacité clinique et la sécurité de Scemblix dans le traitement de patients atteints de LMC Ph+-PC, en cas d'échec du traitement ou d'intolérance à au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase, ont été évaluées dans l'étude multicentrique de phase III, randomisée, contrôlée par agent actif et en ouvert ASCEMBL.

La résistance au dernier ITK a été définie comme suit :

- Absence de réponse hématologique ou cytogénétique après 3 mois
- BCR::ABL1 selon l'échelle internationale [IS] > 10% après 6 mois ou plus tard
- > 65% de métaphases Philadelphie positives (Ph+) après 6 mois ou > 35% après 12 mois ou plus tard
- Perte de la réponse hématologique complète (RHC), de la réponse cytogénétique partielle (RCyP), de la réponse cytogénétique complète (RCyC) ou de la réponse moléculaire majeure (MMR) à n'importe quel moment
- Nouvelles mutations de BCR::ABL1 susceptibles d'entraîner une résistance au médicament à l'étude ou un développement clonal dans les métaphases Ph+ à n'importe quel moment.

L'intolérance au dernier ITK a été définie comme des toxicités non hématologiques qui n'ont pas répondu à un traitement optimal ou des toxicités hématologiques qui sont réapparues après une réduction de la posologie à la dose la plus faible recommandée.

Dans cette étude, 233 patients au total ont été randomisés selon un rapport de 2:1 et stratifiés selon leur statut de réponse cytogénétique majeure (RCyM) à l'inclusion pour recevoir soit Scemblix 40 mg deux fois par jour (N = 157), soit du bosutinib 500 mg une fois par jour (N = 76). Les données cliniques sont limitées pour la posologie de 80 mg une fois par jour. Les analyses pharmacologiques indiquent qu'il existe un profil clinique comparable pour les deux posologies. Les patients ont poursuivi le traitement jusqu'à une toxicité inacceptable ou un échec du traitement. Les patients chez qui une mutation T315I ou V299L était connue à un moment quelconque avant le début de l'étude n'ont pas été inclus dans l'étude ASCEMBL.

Les patients atteints de LMC Ph+-PC qui avaient été traités précédemment par deux ITK ou plus étaient à 51,5% des femmes et à 48,5% des hommes, avec un âge médian de 52 ans (plage : 19 à 83 ans). Sur les 233 patients, 18,9% étaient âgés de 65 ans ou plus, tandis que 2,6% étaient âgés de 75 ans ou plus. Les patients étaient blancs (74,7%), asiatiques (14,2%) et noirs (4,3%). Sur les 233 patients, 80,7% et 18% avaient un statut de performance selon l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou de 1, respectivement. La proportion de patients ayant reçu auparavant 2, 3, 4, 5 lignes de traitement par ITK ou plus était de 48,1%, 31,3%, 14,6% et 6%, respectivement. La durée médiane du traitement était de 156 semaines (plage : 0,1 à 256,3 semaines) chez les patients recevant Scemblix et 30,5 semaines (plage : 1 à 239,3 semaines) chez les patients recevant du bosutinib.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était le taux de MMR à 24 semaines, le taux de MMR à 96 semaines étant le critère d'évaluation secondaire déterminant. Le taux de MMR

est défini comme un ratio BCR::ABL1 ≤ 0,1% selon l'International Scale [IS]. D'autres critères d'évaluation secondaires étaient le taux de réponse cytogénétique complète (RCyC) à 24 et 96 semaines, défini par l'absence de métaphases Philadelphie positives dans la moelle osseuse avec un minimum de 20 métaphases examinées.

Les principaux résultats concernant l'efficacité obtenus dans le cadre de l'étude ASCEMBL sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 Résultats d'efficacité chez des patients atteints de LMC Ph+-PC précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase (ASCEMBL)

	Scemblix 40 mg deux fois par jour	**Bosutinib 500 mg une fois par jour**	**Différence (IC à 95%)**	**Valeur p**
Taux MMR, % (IC à 95%) après 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 MMR, % (IC à 95%) après 96 semaines	**N = 157** 37,58, (29,99 ; 45,65)	**N = 76** 15,79 (8,43 ; 25,96)	21,74[1] (10,53, 32,95)	0,001[2]
Taux RCyC, % (IC à 95%) après 24 semaines	**N = 103**[3] 40,78 (31,20 ; 50,9)	**N = 62**[3] 24,19 (14,22 ; 36,74)	17,3 (3,62 ; 30,99)	non testé formellement
Taux RCyC, % (IC à 95%) après 96 semaines	**N = 103**[3] 39,81 (30,29 ; 49,92)	**N = 62**[3] 16,13 (8,02 ; 27,67)	23,87 (10,30 ; 37,43)	non testé formellement

[1]*En cas d'ajustement selon le statut de rémission cytogénétique complète à l'inclusion*
[2]*Test bilatéral de Cochran-Mantel-Haenszel, stratifié selon le statut de rémission cytogénétique complète à l'inclusion*
[3]*Analyse RCyC basée sur les patients qui n'étaient pas en RCyC à l'inclusion*

Dans l'étude ASCEMBL, une ou plusieurs mutations de BCR::ABL1 ont été détectées à l'inclusion chez 12,7% des patients traités par Scemblix et chez 13,2% des patients sous bosutinib. Une MMR à 24 semaines a été observée chez 35,3% et 24,8% des patients recevant Scemblix, respectivement avec et sans mutation de BCR::ABL1 à l'inclusion.

L'efficacité clinique et la sécurité de Scemblix pour le traitement de patients atteints de LMC Ph+-PC, chez lesquels le traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase a échoué ou n'a pas été toléré, ont été examinées dans une cohorte de l'étude de phase II et d'escalade de dose, multicentrique, à bras unique, en ouvert et en cours ASC2ESCALATE.

Le critère d'évaluation principal de l'étude est le taux de MMR après 12 mois dans la cohorte de deuxième ligne (2L).

Au moment de l'analyse intermédiaire, 71 patients étaient inclus dans la cohorte 2L, avec une durée médiane de traitement par Scemblix de 19 semaines (plage : 6,1 à 29,6 semaines). La MMR après 24 semaines était atteinte pour 42,9% des patients évaluables (N = 28) dans la cohorte 2L (IC à 95% : 24,5% à 62,8%).

LMC Ph+-PC, qui présente la mutation T315I

L'efficacité clinique et la sécurité de Scemblix pour le traitement de patients atteints de LMC Ph+-PC présentant la mutation T315I ont été examinées dans une étude de phase I, multicentrique, en ouvert, X2101 chez l'homme.

Dans cette étude, au total 185 patients atteints de LMC Ph+-PC sans (N = 115) ou avec (N = 70) la mutation T315I ont reçu Scemblix à des doses allant de 10 à 200 mg deux fois par jour ou de 80 à 200 mg une fois par jour. Parmi ces patients atteints de LMC Ph+-PC présentant la mutation T315I, 48 ont reçu Scemblix à la dose de 200 mg deux fois par jour. Les patients ont poursuivi le traitement jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou jusqu'à un échec thérapeutique.

Concernant les patients atteints de LMC Ph+-PC présentant la mutation T315I, qui recevaient Scemblix à la dose de 200 mg deux fois par jour, il s'agissait à 77,1% d'hommes et à 22,9% de femmes dont l'âge médian s'élevait à 56,5 ans (plage : 26 à 86 ans). Parmi les 48 patients, 33,3% étaient âgés de 65 ans et plus, et 8,3% de 75 ans et plus. Les patients étaient blancs (47,9%), asiatiques (25%) ou noirs (2,1%). Parmi les patients, 75% avaient un indice de performance ECOG de 0 et 25% un indice de performance ECOG de 1. La proportion de patients qui avaient préalablement reçu 1, 2, 3, 4, 5 ITK ou plus s'élevait à 16,7%, 31,3%, 35,4%, 14,6%, et 2,1%, respectivement. La durée médiane de traitement s'élevait à 181,7 semaines (plage : 2 à 312 semaines).

La MMR après 24 semaines a été atteinte pour 42,2% des patients évaluables (N = 45) traités par Scemblix (IC à 95% : 27,7% à 57,8%).

La MMR après 96 semaines a été atteinte pour 48,9% des patients évaluables (N = 45) traités par Scemblix.

Patients âgés

Parmi les 556 patients ayant été traités par Scemblix dans les études ASC4FIRST, ASCEMBL et X2101, 130 (23,4%) étaient âgés de 65 ans ou plus, et 31 (5,6%) étaient âgés de 75 ans ou plus. Globalement, aucune différence manifeste d'efficacité de Scemblix n'a été observée entre les patients âgés de 65 ans ou plus et les patients plus jeunes.

Pédiatrie

Aucune étude de sécurité ni d'efficacité n'a été menée auprès d'enfants et d'adolescents de moins de 18 ans.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'asciminib est rapidement absorbé, les taux plasmatiques maximaux (T_{max}) étant atteints après une durée médiane de 2 à 3 heures après l'administration orale, quelle que soit la dose. La moyenne géométrique (géoCV%) de la C_{max} à l'état d'équilibre est de 1781 ng/ml (23%) et 793 ng/ml (49%) après utilisation de Scemblix à une dose de 80 mg une fois par jour et de 40 mg deux fois par jour, respectivement. La moyenne géométrique (géoCV%) de la C_{max} à l'état d'équilibre est de 5642 ng/ml (40%) après utilisation de Scemblix à une dose de 200 mg

deux fois par jour. La moyenne géométrique (géoCV%) de l'ASC_{tau} est de 5262 ng*h/ml (48%) après utilisation de Scemblix à une dose de 40 mg deux fois par jour. Selon les calculs de modélisation, l'absorption de l'asciminib est estimée à environ 100%, tandis que sa biodisponibilité est d'environ 73%.

La biodisponibilité de l'asciminib peut être diminuée par l'utilisation concomitante de médicaments par voie orale contenant de l'hydroxypropyl-β-cyclodextrine comme excipient. L'utilisation concomitante d'une dose répétée d'itraconazole en solution buvable contenant de l'hydroxypropyl-β-cyclodextrine, à raison d'un total de 8 g par dose, avec une dose d'asciminib de 40 mg a entraîné une diminution de 40,2% de l'ASC_{inf} de l'asciminib chez des volontaires sains.

Influence de la consommation de nourriture

L'ingestion de nourriture 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 et la C_{max} de l'asciminib sont réduites de 62,3% et 68,2% respectivement lors d'un repas riche en graisses et de 30% et 34,8% respectivement lors d'un repas pauvre en graisses, par rapport à une prise à jeun (voir « Posologie/Mode d'emploi » et « Interactions »).

Distribution

Le volume de distribution apparent de l'asciminib à l'état d'équilibre est de 111 l, sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population. L'asciminib est principalement distribué dans le plasma avec un rapport sang/plasma moyen de 0,58, quelle que soit la dose. L'asciminib est lié à 97,3% aux protéines plasmatiques humaines, indépendamment de la dose.

Métabolisme

L'asciminib est principalement métabolisé par oxydation médiée par le CYP3A4 et par glucuronidation médiée par l'UGT2B7 et l'UGT2B17. L'asciminib est le principal composant circulant dans le plasma (92,7% de la dose utilisée).

Elimination

L'asciminib est principalement excrété dans les fèces, seule une petite partie étant éliminée par les reins. 80 et 11% de la dose d'asciminib ont été respectivement retrouvés dans les fèces et l'urine de volontaires sains après administration orale d'une dose unique de 80 mg d'asciminib marqué au [^{14}C]. L'excrétion de l'asciminib inchangé dans les fèces représente 56,7% de la dose ingérée. L'asciminib est éliminé par sécrétion biliaire via la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP).

La clairance orale totale (CL/F) de l'asciminib est de 6,31 l/heure, sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population. La demi-vie d'accumulation de l'asciminib est de 5,2 heures aux doses de 40 mg deux fois par jour et de 80 mg une fois par jour.

Linéarité/non-linéarité

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

La moyenne géométrique du rapport d'accumulation est environ deux fois plus élevée, quelle que soit la dose. L'état d'équilibre est atteint en trois jours à la dose de 40 mg deux fois par jour.

Cinétique pour certains groupes de patients

L'exposition systémique à l'asciminib n'est pas influencée de manière cliniquement significative par le sexe, l'âge (20 à 88 ans), l'appartenance ethnique ou le poids corporel (42 à 184 kg).

Troubles de la fonction hépatique

Une étude spécifique sur les troubles de la fonction hépatique a été menée, incluant 8 participants ayant une fonction hépatique normale, 8 participants ayant un trouble léger de la fonction hépatique (score Child-Pugh A de 5 à 6), 8 participants ayant un trouble modéré de la fonction hépatique (score Child-Pugh B de 7 à 9) et 8 participants ayant un trouble sévère de la fonction hépatique (score Child-Pugh C de 10 à 15). L'ASC_{inf} de l'asciminib est augmentée de 22%, 3% et 66%, respectivement, chez les participants présentant un trouble de la fonction hépatique léger, modéré ou sévère, par rapport aux participants présentant une fonction hépatique normale, après l'administration orale d'une dose unique de 40 mg de Scemblix (voir « Posologie/Mode d'emploi »).

Troubles de la fonction rénale

Une étude spécifique sur les troubles de la fonction rénale a été menée avec 6 participants présentant une fonction rénale normale (débit de filtration glomérulaire absolu [DFGa] ≥ 90 ml/min) et 8 participants présentant des troubles graves de la fonction rénale ne nécessitant pas de dialyse (DFGa de 15 à < 30 ml/min). L'ASC_{inf} et la C_{max} de l'asciminib sont augmentées de 56% et 8%, respectivement, chez les participants présentant un trouble grave de la fonction rénale par rapport aux participants présentant une fonction rénale normale, après l'administration orale d'une dose unique de 40 mg de Scemblix (voir « Posologie/Mode d'emploi »).

Les modèles pharmacocinétiques de population montrent une augmentation de 11,5% de l'$ASC_{0–24h}$ médiane à l'état d'équilibre de l'asciminib chez les participants présentant un trouble de la fonction rénale léger à modéré par rapport aux participants ayant une fonction rénale normale.

5.3. Données de sécurité préclinique

L'asciminib a fait l'objet d'études conventionnelles sur la pharmacologie de sécurité, la toxicité en administration répétée, la génotoxicité, la toxicité pour la reproduction et la phototoxicité.

Pharmacologie de sécurité

Des effets cardiovasculaires de gravité moyenne (augmentation de la fréquence cardiaque, diminution de la pression systolique, diminution de la pression artérielle moyenne et diminution de la pression pulsée) ont été observés dans des études de sécurité cardiaque *in vivo* chez le chien. Chez les chiens, aucun allongement de l'intervalle QTc n'a été observé jusqu'à l'exposition libre maximale à l'asciminib de 6,3 micromolaires.

Toxicité en cas d'administration répétée

Des modifications histopathologiques du foie (hypertrophie centrolobulaire des hépatocytes, légère hyperplasie des canaux biliaires, augmentation des nécroses hépatocytaires isolées et hypertrophie hépatocellulaire diffuse) ont été observées chez le rat et le singe. Ces changements sont survenus à des expositions mesurées par l'ASC soit équivalentes (rats), soit 8 à 18 fois supérieures (chiens et singes) à celles obtenues chez les patients recevant 40 mg deux fois par jour ou 80 mg une fois par jour. Les expositions mesurées par l'ASC étaient plus faibles (rats), équivalentes (chiens) ou environ 2 fois supérieures (singes) à celles obtenues chez les patients recevant la dose de 200 mg deux fois par jour. Ces changements étaient totalement réversibles.

Une hypertrophie/hyperplasie minime de la muqueuse (augmentation de l'épaisseur de la muqueuse avec allongement fréquent des villosités) s'est produite dans le duodénum de rats à des expositions mesurées par l'ASC 30 et 22 fois supérieures à celles atteintes chez les patients recevant 40 mg deux fois par jour et 80 mg une fois par jour, respectivement. L'exposition mesurée par l'ASC était 4 fois supérieure à celle obtenue chez des patients recevant la dose de 200 mg deux fois par jour. Ces changements étaient totalement réversibles.

Une hypertrophie minimale ou légère des glandes surrénales et une réduction légère à modérée de la vacuolisation dans la zone fasciculée sont survenues à des expositions mesurées par l'ASC soit équivalentes (singes), soit 19 à 13 fois supérieures (rats) à celles observées chez les patients recevant 40 mg deux fois par jour ou 80 mg une fois par jour. Les expositions mesurées par l'ASC étaient plus faibles (singes) ou 2 fois supérieures (rats) à celles obtenues chez les patients recevant la dose de 200 mg deux fois par jour. Ces changements étaient totalement réversibles.

Carcinogénicité et mutagénicité

L'asciminib n'a pas montré de potentiel mutagène, clastogène ou aneugène, ni *in vitro* ni *in vivo*.

Dans une étude de carcinogénicité de 2 ans sur des rats, des modifications de prolifération non néoplasiques ont été observées chez les femelles sous forme d'une hyperplasie des cellules de Sertoli ovariennes à partir d'une dose de 30 mg/kg/jour. À la dose maximale testée de 66 mg/kg/jour, des tumeurs bénignes des cellules de Sertoli ovariennes ont été observées chez les rates. Les expositions à l'asciminib mesurées par l'ASC à une posologie de 66 mg/kg/jour ont été généralement 8 fois et 5 fois plus élevées chez les rates que chez les patients ayant reçu respectivement une dose de 40 mg deux fois par jour ou une dose de 80 mg une fois par jour, et sont équivalentes à celles des patients recevant la dose de 200 mg deux fois par jour. Chez les rats mâles en revanche, aucune néoplasie et aucune hyperplasie n'ont été constatées en lien avec l'asciminib, quelle que soit la dose.

La pertinence clinique de ces résultats n'a pas été établie.

Toxicité pour la reproduction

Dans les études de développement embryofœtal, des femelles gravides ont reçu pendant l'organogenèse des doses orales d'asciminib de 25, 150 et 600 mg/kg/jour chez le rat et de 15, 50 et 300 mg/kg/jour chez le lapin.

Dans des études sur le développement embryo-fœtal, on a observé chez le rat une légère augmentation des malformations fœtales (anasarques et malformations cardiaques) ainsi qu'une

augmentation des variantes viscérales et squelettiques. Chez le lapin, une incidence accrue de résorptions indiquant une mortalité embryo-fœtale et une faible incidence de malformations cardiaques indiquant une tératogénicité ont été observées. Chez le rat, pour une NOAEL fœtale de 25 mg/kg/jour, les expositions mesurées par l'ASC ont été égales ou inférieures à celles obtenues chez des patients recevant une dose de 40 mg deux fois par jour ou de 80 mg une fois par jour. Pour une NOAEL fœtale de 25 mg/kg/jour, les expositions mesurées par l'ASC ont été inférieures à celles obtenues chez des patients recevant une dose de 200 mg deux fois par jour. Chez le lapin, pour une NOAEL fœtale de 15 mg/kg/jour, les expositions mesurées par l'ASC correspondaient à celles obtenues chez des patients recevant une dose de 40 mg deux fois par jour ou de 80 mg une fois par jour, ou étaient inférieures. Pour une NOAEL fœtale de 15 mg/kg/jour, les expositions mesurées par l'ASC ont été inférieures à celles obtenues chez des patients recevant une dose de 200 mg deux fois par jour

Fertilité

À des doses de 200 mg/kg/jour, un léger effet sur la motilité et le nombre de spermatozoïdes masculins a été observé, probablement à des expositions mesurées par l'ASC 19, 13 et 2 fois supérieures à celles obtenues chez des patients recevant respectivement 40 mg deux fois par jour, 80 mg une fois par jour et 200 mg deux fois par jour.

Phototoxicité

Chez la souris, l'asciminib a présenté des effets phototoxiques dose-dépendants à partir de 200 mg/kg/jour. Pour une NOAEL de 60 mg/kg/jour, l'exposition basée sur la C_{max} dans le plasma était respectivement 15, 6 et 2 fois supérieure à l'exposition chez des patients recevant 40 mg deux fois par jour, 80 mg une fois par jour et 200 mg deux fois par jour.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Incompatibilités

Sans objet.

6.2. Durée de conservation

36 mois.

6.3. Précautions particulières de conservation

Stabilité

Ce médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention « EXP » sur l'emballage.

Remarques particulières concernant le stockage

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

6.4. Nature du conditionnement primaire

Plaquettes en PCTFE-PVC/Aluminium.

6.5. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Sans objet.

7. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

Tableau A (Liste I).

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché au Maroc : NOVARTIS PHARMA MAROC S.A
Date de publication : Septembre 2026