Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

[Pr]SCEMBLIX[MD]

Comprimés d'asciminib

Pour voie orale

Comprimés d'asciminib (sous forme de chlorhydrate d'asciminib) à 20 mg et à 40 mg

Agent antinéoplasique

Novartis Pharma Canada inc.
700, rue Saint-Hubert, bureau 100
Montréal (Québec)
H2Y 0C1

Date d'approbation :
2026-11-03

Numéro de contrôle : 305511

SCEMBLIX est une marque déposée.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

1 Indications	2025-07
7 Mises en garde et précautions	2026-10

Table des matières

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2
Table des matières 2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 4
1 Indications 4
1.1 Pédiatrie 4
1.2 Gériatrie 4
2 Contre-indications 4
4 Posologie et administration 4
4.1 Considérations posologiques 4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 4
4.4 Administration 6
4.5 Dose oubliée 6
5 Surdose 7
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 7
7 Mises en garde et précautions 8
Cancérogenèse et génotoxicité 8
Appareil cardiovasculaire 8
Système sanguin et lymphatique 9
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique 9
Système immunitaire 10
Surveillance et examens de laboratoire 10
Santé reproductive 11
7.1 Populations particulières 11
7.1.1 Grossesse 11
7.1.2 Allaitement 11
7.1.3 Enfants et adolescents 11

7.1.4 Personnes âgées 12
8 Effets indésirables 12
8.1 Aperçu des effets indésirables 12
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 12
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 17
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives 18
9 Interactions médicamenteuses 21
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 21
9.4 Interactions médicament-médicament 21
9.5 Interactions médicament-aliment 26
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 26
10 Pharmacologie clinique 26
10.1 Mode d'action 26
10.2 Pharmacodynamie 26
10.3 Pharmacocinétique 27
11 Conservation, stabilité et mise au rebut 30
12 Instructions particulières de manipulation du produit 30
Partie 2 : Renseignements scientifiques 31
13 Renseignements pharmaceutiques 31
14 Études cliniques 33
14.1 Études cliniques par indication 33
Leucémie myéloïde chronique en phase chronique nouvellement diagnostiquée chez des patients porteurs du chromosome Philadelphie (Ph+ LMC PC) 33
Leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique (PC) chez les patients porteurs du chromosome Philadelphie (Ph+) précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de la tyrosine kinase 35
15 Microbiologie 38
16 Toxicologie non clinique 38
Renseignements destinés aux patient·e·s 41

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

SCEMBLIX[MD] (comprimés d'asciminib) est indiqué pour le traitement :

- des adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique (PC) porteurs du chromosome Philadelphie (Ph+) chez qui la maladie est nouvellement diagnostiquée ou qui ont déjà été traités par au moins un inhibiteur de la tyrosine kinase.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation de SCEMBLIX dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Aucune différence globale n'a été observée quant à l'innocuité ou à l'efficacité de SCEMBLIX entre les patients de 65 ans ou plus et les patients plus jeunes (voir les sections 7.1.4 Personnes âgées et 14 Études cliniques).

2 Contre-indications

SCEMBLIX est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

Le traitement par SCEMBLIX doit être instauré par un médecin ayant de l'expérience dans l'utilisation des anticancéreux.

Il convient de vérifier que les femmes aptes à procréer ne sont pas enceintes avant de commencer un traitement par SCEMBLIX.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose totale quotidienne recommandée de SCEMBLIX est de 80 mg. SCEMBLIX se prend par voie orale. Il est possible de prendre soit une dose de 80 mg une fois par jour, approximativement à la même heure chaque jour, soit une dose 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 prise de la dernière dose biquotidienne, puis poursuivre le traitement avec 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 prise de la dernière dose uniquotidienne, puis poursuivre le traitement avec 40 mg deux fois par jour à environ 12 heures d'intervalle.

Toute modification du schéma posologique s'effectue au besoin à la discrétion du prescripteur pour la prise en charge du patient.

Il convient de poursuivre le traitement par SCEMBLIX tant que l'on observe des bienfaits cliniques ou jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Modifications posologiques

En cas d'apparition d'effets indésirables, la dose de SCEMBLIX peut être diminuée conformément aux indications figurant au Tableau 1, en fonction de l'innocuité et de la tolérabilité du traitement chez le patient. Si les effets indésirables sont pris en charge adéquatement, il est possible de reprendre le traitement par SCEMBLIX aux doses indiquées au Tableau 1.

Il convient de cesser définitivement le traitement par SCEMBLIX chez les patients qui ne tolèrent pas une dose totale quotidienne de 40 mg.

Tableau 1 Modification posologique de SCEMBLIX

Dose initiale	Dose réduite	Dose de 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

Le Tableau 2 présente les modifications posologiques recommandées pour la prise en charge de certains effets indésirables.

Tableau 2 Modification posologique de SCEMBLIX pour la prise en charge de certains effets indésirables

Effet indésirable	Modification posologique
Thrombocytopénie et/ou neutropénie	
NAN < 1 x 10^9/L et/ou plaquettes < 50 x 10^9/L	Suspendre l'utilisation de SCEMBLIX jusqu'à l'obtention d'un NAN ≥ 1 x 10^9/L et/ou d'un nombre de plaquettes ≥ 50 x 10^9/L. Après le rétablissement : • Dans les 2 semaines : reprendre SCEMBLIX à la dose initiale. • Après plus de 2 semaines : reprendre SCEMBLIX à la dose réduite. En cas de thrombocytopénie et/ou de neutropénie grave récidivante, suspendre l'utilisation de SCEMBLIX jusqu'à l'obtention d'un NAN ≥ 1 x 10^9/L et d'un nombre de plaquettes ≥ 50 x 10^9/L, puis reprendre le traitement à la dose réduite.
Élévation asymptomatique des taux d'amylase et/ou de lipase	
Élévation > 2 x LSN	Suspendre l'utilisation de SCEMBLIX jusqu'au retour à < 1,5 x LSN. • Après le rétablissement : reprendre SCEMBLIX à la dose réduite. Si ces événements se reproduisent à la dose réduite, cesser définitivement le traitement par SCEMBLIX. • En l'absence d'amélioration : cesser définitivement le traitement par SCEMBLIX. Effectuer des examens diagnostiques afin d'exclure une pancréatite.

Effet indésirable	Modification posologique
Effets indésirables non hématologiques	
Effets indésirables de grade 3 ou plus[1]	Suspendre l'utilisation de SCEMBLIX jusqu'à ce que l'effet rétrocède au grade 1 ou moins. • Après le rétablissement : reprendre SCEMBLIX à une dose réduite. • En l'absence d'amélioration : cesser définitivement le traitement par SCEMBLIX.

Abréviations : LSN = limite supérieure de la normale; NAN = nombre absolu de neutrophiles

[1] *Grade fondé sur les CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) du National Cancer Institute (NCI), version 4.03.*

Populations particulières

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir les sections 7.1.4 Personnes âgées et 10.3 Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale : Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave ne nécessitant pas de dialyse (débit de filtration glomérulaire absolu [DFGa] ≥ 15 mL/min) recevant SCEMBLIX (voir la section 10.3 Pharmacocinétique). SCEMBLIX n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse.

Insuffisance hépatique : Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave recevant SCEMBLIX (voir la section 10.3 Pharmacocinétique).

4.4 Administration

SCEMBLIX se prend par voie orale sans nourriture. Il faut éviter de manger pendant au moins 2 heures avant et 1 heure après la prise de SCEMBLIX (voir les sections 9 Interactions médicamenteuses et 10 Pharmacologie clinique).

Les comprimés SCEMBLIX doivent être avalés entiers sans être coupés, écrasés ou mâchés.

4.5 Dose oubliée

Schéma thérapeutique uniquotidien : En cas d'un retard de plus de 12 heures environ dans l'administration de SCEMBLIX, sauter la dose oubliée et prendre la dose suivante selon le calendrier initial.

Schéma thérapeutique biquotidien : En cas d'un retard de plus de 6 heures environ dans l'administration de SCEMBLIX, sauter la dose oubliée et prendre la dose suivante selon le calendrier initial.

5 Surdose

Les données sur le surdosage de SCEMBLIX sont limitées. Lors des études cliniques, SCEMBLIX a été administré à des doses pouvant atteindre 280 mg deux fois par jour sans augmentation manifeste de l'effet toxique du médicament. En cas de suspicion de surdosage, il convient d'offrir au patient des soins de soutien généraux et de soulager ses symptômes.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1 844 POISON-X (1 844 764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 3 Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés Asciminib (sous forme de chlorhydrate d'asciminib) à 20 mg et à 40 mg	Alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, gomme xanthane, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, lécithine, oxyde de fer (jaune et rouge pour les comprimés à 20 mg, et noir et rouge pour les comprimés à 40 mg), stéarate de magnésium et talc

Description

Chaque comprimé pelliculé SCEMBLIX à 20 mg contient 21,62 mg de chlorhydrate d'asciminib, ce qui équivaut à 20 mg d'asciminib.

Les comprimés pelliculés SCEMBLIX à 20 mg sont jaune pâle, de forme ronde, biconvexes à bords biseautés; ils mesurent environ 6,2 mm de diamètre, sont non sécables et portent le logo « Novartis » gravé d'un côté et « 20 » de l'autre.

Chaque comprimé pelliculé SCEMBLIX à 40 mg contient 43,24 mg de chlorhydrate d'asciminib, ce qui équivaut à 40 mg d'asciminib.

Les comprimés pelliculés SCEMBLIX à 40 mg sont blanc violet, de forme ronde, biconvexes à bords biseautés; ils mesurent environ 8,2 mm de diamètre, sont non sécables et portent le logo « Novartis » gravé d'un côté et « 40 » de l'autre.

Les comprimés SCEMBLIX à 20 mg et à 40 mg sont offerts en plaquettes alvéolées (10 alvéoles par plaquette, 6 plaquettes par boîte).

7 Mises en garde et précautions

Cancérogenèse et génotoxicité

Dans le cadre d'une étude préclinique de 2 ans sur le pouvoir cancérogène menée chez le rat, on a observé des tumeurs aux ovaires, aux glandes mammaires, à la thyroïde et aux testicules (voir la section 16 Toxicologie non clinique – Cancérogénicité). La pertinence de ces résultats chez l'être humain est encore inconnue à ce jour.

Appareil cardiovasculaire

Toxicité cardiovasculaire

Une toxicité cardiovasculaire (y compris des troubles cardiaques ischémiques, thrombotiques artériels et emboliques ainsi que des troubles touchant le SNC) et une insuffisance cardiaque sont survenues chez respectivement 39 (7 %) et 14 (3 %) des 556 patients recevant SCEMBLIX. Une toxicité cardiovasculaire de grade 3 a été signalée chez 12 patients (2 %), et une insuffisance cardiaque de grade 3 a été notée chez 8 patients (1 %). Une toxicité cardiovasculaire de grade 4 a été constatée chez 3 patients (0,5 %), et 3 patients (0,5 %) sont décédés. Une insuffisance cardiaque de grade 4 est survenue chez 2 patients (0,4 %), et 1 patient (0,2 %) est décédé.

Le traitement par SCEMBLIX a été arrêté de façon permanente chez 3 patients (0,5 %) en raison d'une toxicité cardiovasculaire et chez 1 patient (0,2 %) en raison d'une insuffisance cardiaque. Les cas de toxicité cardiovasculaire sont survenus chez des patients présentant des affections cardiovasculaires préexistantes ou des facteurs de risque cardiovasculaires, et/ou ayant antérieurement été exposés à plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase.

Arythmies

Des cas d'arythmie, y compris d'allongement de l'intervalle QTc, ont été relevés chez 36 (7 %) des 556 patients recevant SCEMBLIX; une arythmie de grade 3 ou 4 a été signalée chez 11 patients (2 %) et 2 patients (0,4 %), respectivement. Un allongement de l'intervalle QTc constaté à l'électrocardiographie s'est produit chez 5 (0,9 %) des 556 patients recevant SCEMBLIX, et 2 (0,4 %) des 556 patients ont présenté un allongement de grade 3 (voir les sections 8 Effets indésirables et Surveillance et examens de laboratoire).

Lors de l'étude ASCEMBL, l'intervalle QTcF s'est allongé de plus de 60 ms par rapport au départ chez 2 patients; dans un des cas, il a dépassé 500 ms.

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration de SCEMBLIX en concomitance avec des médicaments reconnus pour entraîner un risque de torsades de pointes (voir les sections 9 Interactions médicamenteuses et 10 Pharmacologie clinique).

Hypertension

Des cas d'hypertension ont été constatés chez 95 (17 %) des 556 patients recevant SCEMBLIX, des épisodes de grades 3 et 4 ayant été rapportés chez 50 patients (9 %) et 1 patient (0,2 %), respectivement. Parmi les patients ayant présenté une hypertension de grade 3 ou supérieur, le délai médian avant le premier épisode a été de 40 semaines (entre 0,1 et 365 semaines). Le traitement par SCEMBLIX a été suspendu temporairement chez 5 patients (1 %) à cause d'une hypertension.

Système sanguin et lymphatique

Myélosuppression

Des cas de thrombocytopénie, de neutropénie et d'anémie ont été observés chez les patients qui recevaient SCEMBLIX. Des épisodes de thrombocytopénie et de neutropénie graves (grade 3 ou 4 selon les CTCAE [*Common Terminology Criteria For Adverse Events*]) ont été rapportés pendant le traitement par SCEMBLIX (voir la section 8 Effets indésirables). La myélosuppression était habituellement réversible et prise en charge par la suspension temporaire du traitement par SCEMBLIX (voir la section Surveillance et examens de laboratoire).

Des cas de thrombocytopénie ont été constatés chez 156 (28 %) des 556 patients recevant SCEMBLIX, des épisodes de grades 3 et 4 ayant été rapportés chez 39 patients (7 %) et 53 patients (10 %), respectivement. Parmi les patients ayant présenté une thrombocytopénie de grade 3 ou supérieur, le délai médian avant le premier épisode a été de 6 semaines (entre 0,1 et 64 semaines), la durée médiane de tous les épisodes confondus étant de 2 semaines (intervalle de confiance [IC] à 95 % : entre 1,1 et 2 semaines). Le traitement par SCEMBLIX a été arrêté définitivement chez 11 patients (2 %) et suspendu temporairement chez 70 patients (13 %) à cause d'une thrombocytopénie.

Des cas de neutropénie ont été constatés chez 121 (22 %) des 556 patients recevant SCEMBLIX, des épisodes de grades 3 et 4 ayant été rapportés chez 42 patients (8 %) et 35 patients (6 %), respectivement. Parmi les patients ayant présenté une neutropénie de grade 3 ou supérieur, le délai médian avant le premier épisode a été de 14 semaines (entre 0,1 et 180 semaines), la durée médiane de tous les épisodes confondus étant de 2 semaines (IC à 95 % : entre 1,2 et 2 semaines). Le traitement par SCEMBLIX a été arrêté définitivement chez 7 patients (1 %) et suspendu temporairement chez 52 patients (9 %) à cause d'une neutropénie.

Des cas d'anémie ont été constatés chez 72 (13 %) des 556 patients recevant SCEMBLIX, des épisodes de grade 3 ayant été rapportés chez 23 patients (4 %). Parmi les patients ayant présenté une anémie de grade 3, le délai médian avant le premier épisode a été de 24 semaines (entre 0,1 et 207 semaines), la durée médiane de tous les épisodes confondus étant de 0,9 semaine (IC à 95 % : entre 0,3 et 1,7 semaine). Le traitement par SCEMBLIX a été suspendu temporairement chez 3 patients (0,5 %) à cause d'une anémie.

Selon la gravité de la thrombocytopénie et/ou de la neutropénie, il convient de réduire la dose de SCEMBLIX, de suspendre temporairement le traitement ou de l'arrêter définitivement conformément aux indications figurant au Tableau 2 (voir la section 4 Posologie et administration).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Toxicité pancréatique

Des cas de pancréatite ont été constatés chez 11 (2 %) des 556 patients recevant SCEMBLIX, des épisodes de grade 3 ayant été rapportés chez 6 patients (1 %). Le traitement par SCEMBLIX a été arrêté définitivement chez 3 patients (0,5 %) et suspendu temporairement chez 6 patients (1 %) à cause d'une pancréatite. Des cas d'élévation asymptomatique des taux sériques de lipase et d'amylase ont été constatés chez 110 (20 %) des 556 patients recevant SCEMBLIX, des épisodes de grades 3 et 4 ayant été rapportés chez 41 patients (7 %) et 11 patients (2 %), respectivement. Le traitement par SCEMBLIX a été arrêté définitivement chez 11 patients (2 %) à cause d'une élévation asymptomatique des taux sériques de lipase et d'amylase (voir la section Surveillance et examens de laboratoire).

En cas d'élévation des taux sériques de lipase ou d'amylase accompagnée de symptômes abdominaux, il convient de suspendre temporairement le traitement et de procéder aux analyses diagnostiques permettant d'écarter la présence d'une pancréatite (voir la section 4 Posologie et administration).
Selon la gravité de l'élévation des taux sériques de lipase et d'amylase, il convient de réduire la dose de SCEMBLIX, de suspendre temporairement le traitement ou de l'arrêter définitivement conformément aux indications figurant au Tableau 2 (voir la section 4 Posologie et administration).

Système immunitaire

Réactivation de l'hépatite B

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ont été constatés chez des porteurs chroniques de ce virus à la suite de l'administration d'autres inhibiteurs de la tyrosine kinase agissant sur la protéine BCR-ABL1. Il convient d'effectuer un dépistage de l'hépatite B avant l'instauration d'un traitement par SCEMBLIX (voir la section Surveillance et examens de laboratoire).

Hypersensibilité

Des cas d'hypersensibilité ont été observés chez 173 (31 %) des 556 patients recevant SCEMBLIX, des événements de grade 3 ou plus ayant été rapportés chez 8 patients (1 %) (voir la section Surveillance et examens de laboratoire).

Surveillance et examens de laboratoire

Il est recommandé d'effectuer une électrocardiographie avant l'instauration du traitement par SCEMBLIX, puis une surveillance en fonction du tableau clinique pendant le traitement. L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant l'administration de SCEMBLIX et faire l'objet d'une surveillance en fonction du tableau clinique pendant le traitement.

L'hypertension doit être surveillée et prise en charge par des traitements antihypertenseurs classiques en fonction du tableau clinique pendant le traitement par SCEMBLIX.

Il convient de vérifier que les femmes aptes à procréer ne sont pas enceintes avant de commencer un traitement par SCEMBLIX.

Une formule sanguine complète doit être effectuée toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois de traitement, puis une fois par mois ou en fonction du tableau clinique par la suite. Il convient de surveiller l'apparition de signes et de symptômes de myélosuppression.

Les taux sériques de lipase et d'amylase doivent être mesurés mensuellement ou en fonction du tableau clinique pendant le traitement par SCEMBLIX. Il convient de surveiller l'apparition de signes et de symptômes de toxicité pancréatique, une surveillance plus régulière devant être effectuée chez les patients ayant des antécédents de pancréatite. Il convient de surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'une infection active par le VHB chez les porteurs de ce virus qui nécessitent un traitement par SCEMBLIX, et ce, tout au long du traitement et pendant plusieurs mois après l'arrêt de ce dernier.

Il convient de surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'hypersensibilité et d'instaurer les traitements adéquats en fonction du tableau clinique.

Santé reproductive

Fertilité

D'après des observations faites chez l'animal, SCEMBLIX pourrait nuire à la fertilité. Il n'existe aucune donnée sur l'effet de SCEMBLIX sur la fertilité humaine (voir la section 16 Toxicologie non clinique).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Selon les données obtenues chez l'animal, SCEMBLIX pourrait être nocif pour le fœtus quand il est administré à une femme enceinte. Aucune étude comparative bien conçue visant à évaluer le risque potentiel lié au produit n'a été menée chez des femmes enceintes. Des cas d'avortement spontané et d'anomalies chez les nourrissons nés de mère ayant pris de l'asciminib durant la grossesse ont été signalés. Le lien de causalité avec l'asciminib n'a pas été établi à ce jour. Selon les études sur la reproduction animale menées chez le rat et le lapin, l'administration orale d'asciminib pendant l'organogenèse a entraîné des effets toxiques et tératogènes sur l'embryon et le fœtus.

Il convient d'informer les femmes enceintes ou aptes à procréer du risque potentiel pour le fœtus si SCEMBLIX est utilisé pendant la grossesse ou qu'une patiente tombe enceinte pendant un traitement par SCEMBLIX (voir les sections Santé reproductive et 16 Toxicologie non clinique).

Il convient de vérifier que les femmes aptes à procréer ne sont pas enceintes avant de commencer un traitement par SCEMBLIX.

Les femmes et les hommes aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace (en plus d'une méthode barrière) au cours du traitement par SCEMBLIX et pendant au moins 7 jours après la fin de celui-ci (voir les sections Grossesse et Surveillance et examens de laboratoire).

7.1.2 Allaitement

On ignore si SCEMBLIX est excrété dans le lait maternel humain. Étant donné la survenue possible d'effets indésirables graves chez l'enfant allaité, l'allaitement n'est pas recommandé pendant un traitement par SCEMBLIX et pendant au moins 7 jours après la fin de celui-ci.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation de SCEMBLIX dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Parmi les 556 patients qui ont reçu SCEMBLIX au cours des études ASC4FIRST, ASCEMBL et X2101, 130 (23 %) étaient âgés de 65 ans ou plus et 31 (6 %) étaient âgés de 75 ans ou plus.

Aucune différence globale n'a été observée quant à l'innocuité ou à l'efficacité de SCEMBLIX entre les patients de 65 ans ou plus et les patients plus jeunes.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité global de SCEMBLIX a été évalué chez 556 patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) et porteurs du chromosome Philadelphie (Ph+), en phase chronique (PC) et en phase accélérée (PA) de la maladie, recevant SCEMBLIX en monothérapie. Il se fonde sur la population d'évaluation de l'innocuité de l'étude pivot de phase III J12301 (ASC4FIRST) (patients Ph+ atteints de LMC-PC nouvellement diagnostiquée : N = 200), de l'étude pivot de phase III A2301 (ASCEMBL) (patients Ph+ atteints de LMC-PC préalablement traitée par au moins 2 inhibiteurs de la tyrosine kinase : N = 156) et de l'étude de phase I X2101 menée chez des patients :

- LMC-PC Ph+ (N = 115),
- LMC-PC Ph+ porteurs de la mutation T315I (N = 70),
- LMC-PA Ph+ (N = 15).

Le groupe d'analyse de l'innocuité (N = 556) comprenait des patients recevant SCEMBLIX à des doses allant de 10 à 200 mg deux fois par jour et de 80 à 200 mg une fois par jour. Dans les données groupées, la durée médiane d'exposition à SCEMBLIX était de 123 semaines (entre 0,1 et 439 semaines), 79 % des patients y ayant été exposés pendant au moins 48 semaines et 71 %, pendant au moins 96 semaines.

Les effets indésirables de tout grade les plus courants (fréquence ≥ 20 %) chez les patients recevant SCEMBLIX ont été les suivants : douleurs musculosquelettiques (34 %), thrombocytopénie (28 %), fatigue (25 %), infections des voies respiratoires supérieures (25 %), céphalées (23 %), neutropénie (22 %), arthralgie (21 %), diarrhée (21 %), douleur anormale (20 %), élévation des taux d'enzymes pancréatiques (20 %) et éruption cutanée (20 %). Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus courants (fréquence ≥ 5 %) chez les patients recevant SCEMBLIX ont été les suivants : thrombocytopénie (17 %), neutropénie (14 %), élévation des taux d'enzymes pancréatiques (9 %) et hypertension (9 %).

Les effets indésirables d'importance clinique survenus à une fréquence < 20 % chez les patients recevant SCEMBLIX incluaient l'hypersensibilité (0,2 %).

Des effets indésirables graves ont été observés chez 10 % des patients recevant SCEMBLIX. Les effets indésirables graves les plus courants (fréquence ≥ 1 %) ont été les suivants : épanchement pleural (2 %), infections des voies respiratoires inférieures (2 %), thrombocytopénie (1 %), pancréatite (1 %) et pyrexie (1 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un

autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Effets indésirables signalés chez les patients Ph+ atteints de LMC-PC nouvellement diagnostiquée

Au cours de l'essai clinique ASC4FIRST, 405 patients Ph+ atteints de LMC-PC nouvellement diagnostiquée ont été affectés de façon aléatoire à SCEMBLIX à 80 mg une fois par jour ou à un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) choisi par le chercheur (CC). Les ITK-CC administrés étaient l'imatinib (400 mg une fois par jour), 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) (voir 14 Études cliniques). La population de l'analyse de l'innocuité comptait 200 patients Ph+ atteints de LMC-PC nouvellement diagnostiquée ayant reçu au moins 1 dose de SCEMBLIX. Dans le groupe traité par SCEMBLIX, 90 % des patients ont été exposés au médicament pendant 48 semaines ou plus.

Les effets indésirables les plus courants (fréquence ≥ 20 %) chez les patients recevant SCEMBLIX ont été une douleur musculosquelettique, une thrombocytopénie et une neutropénie.

Des événements indésirables graves sont survenus chez 15 % des patients traités par SCEMBLIX. Les effets indésirables graves signalés chez ≥ 1 % des patients comprenaient des cas de pancréatite (1 %).

Un effet indésirable a motivé un abandon définitif du traitement chez 3 % des patients recevant SCEMBLIX. Les effets indésirables ayant mené à l'abandon définitif du traitement par SCEMBLIX chez > 1 % des patients comprenaient une hausse des taux d'enzymes pancréatiques (2 %) et une thrombocytopénie (1 %).

Le traitement par SCEMBLIX a été interrompu à cause d'un effet indésirable chez 28 % des patients. Les effets indésirables ayant nécessité son interruption chez > 5 % des patients comprenaient une thrombocytopénie (13 %) et une neutropénie (10 %).

Un effet indésirable a entraîné une réduction de la dose de SCEMBLIX chez 6 % des patients. Les effets indésirables ayant nécessité une réduction de la dose chez > 1 % des patients comprenaient une thrombocytopénie (3 %) et une neutropénie (2 %).

Tableau 4 Résumé des effets indésirables (≥ 10 %) observés avec SCEMBLIX au cours de l'étude ASC4FIRST

Classification par système et organe / Effet indésirable	SCEMBLIX à 80 mg 1 f.p.j. N = 200		ITK-CC[1] à une dose de 100 à 400 mg 1 f.p.j. ou 2 f.p.j. N = 201	
	Tous grades %	Grade 3 ou 4 %	Tous grades %	Grade 3 ou 4 %
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique				
Thrombocytopénie[2]	28	13	31	10
Neutropénie[3]	26	11	33	18
Troubles gastro-intestinaux				
Douleurs abdominales[4]	16	0,5	10	0,5
Diarrhée	18	0	28	1
Constipation	10	0	9	0,5
Nausées	10	0	20	0
Troubles généraux				

Fatigue[5]	19	1	22	1
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures[6]	17	0	19	0,5
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Dyslipidémie[7]	19	1	11	0,5
Troubles musculosquelettiques et anomalies du tissu conjonctif				
Arthralgie	13	2	10	0,5
Douleurs musculo-squelettiques[8]	27	1	33	0,5
Troubles du système nerveux				
Céphalées	17	0,5	16	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Éruption cutanée[9]	16	0	20	2
Prurit	10	0	5	0
Troubles vasculaires				
Hypertension[10]	11	6	5	4

[1] Les ITK choisis par le chercheur (ITK-CC) comprennent l'imatinib (400 mg 1 fois par jour) ou des ITK de deuxième génération (2G), c.-à-d. le nilotinib (300 mg 2 fois par jour), le dasatinib (100 mg 1 fois par jour) ou le bosutinib (400 mg 1 fois par jour). Durée médiane d'exposition aux ITK-CC : 109 semaines (entre 1 et 150 semaines). Durée médiane d'exposition aux ITK 2G : 116 semaines (entre 1 et 150 semaines). Durée médiane d'exposition à l'imatinib : 100 semaines (entre 3 et 146 semaines).

[2] La thrombocytopénie comprend : thrombocytopénie et diminution du nombre de plaquettes.

[3] La neutropénie comprend : neutropénie et diminution du nombre de neutrophiles.

[4] Les douleurs abdominales comprennent : douleur abdominale et douleur abdominale haute.

[5] La fatigue comprend : fatigue et asthénie.

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

[7] La dyslipidémie comprend : hypertriglycéridémie, hausse du taux de cholestérol, hypercholestérolémie, hausse de la triglycéridémie, hyperlipidémie et dyslipidémie.

[8] Les douleurs musculosquelettiques comprennent : douleurs aux extrémités, dorsalgie, myalgie, douleur thoracique non cardiaque, ostéalgie, douleurs musculosquelettiques, cervicalgie, douleur musculosquelettique à la poitrine et gêne musculosquelettique.

[9] Les éruptions cutanées comprennent : éruption cutanée, éruption cutanée maculopapulaire et éruption cutanée prurigineuse.

[10] L'hypertension comprend : hypertension et élévation de la tension artérielle.

Le rapport de risque spécifique à la cause du temps écoulé avant l'abandon du traitement à l'étude en raison d'effets indésirables est de 0,46 (IC à 95 % : entre 0,215 et 0,997) pour l'asciminib comparativement aux ITK 2G, et de 0,38 (IC à 95 % : entre 0,178 et 0,818) comparativement à l'imatinib. Au cours des 24 premiers mois de traitement, la probabilité d'abandon du traitement en raison d'effets indésirables s'élevait à 5,5 % (IC à 95 % : entre 2,9 % et 9,3 %) chez les patients recevant l'asciminib, à 13,1 % (IC à 95 % : entre 7,4 % et 20,6 %) chez les patients recevant l'imatinib et à 12,7 % (IC à 95 % : entre 7,1 % et 20 %) chez ceux recevant des ITK 2G.

Effets indésirables signalés chez les patients Ph+ atteints de LMC-PC, préalablement traités par 2 ITK ou plus

Lors de l'étude ASCEMBL à répartition aléatoire, la population de l'analyse de l'innocuité (patients ayant reçu au moins 1 dose de SCEMBLIX) comptait 156 patients Ph+ atteints de LMC-PC ayant précédemment

été traités par deux inhibiteurs de la tyrosine kinase ou plus et ayant reçu 40 mg de SCEMBLIX 2 fois par jour ou 500 mg de bosutinib 1 fois par jour (voir la section 14 Études cliniques). Dans le groupe asciminib, 83 % des patients ont été exposés au médicament pendant au moins 24 semaines, et 67 %, pendant au moins 48 semaines.

Chez les patients ayant reçu SCEMBLIX, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) ont été les infections des voies respiratoires supérieures (27 %), la fatigue (21 %), et les douleurs musculosquelettiques (22 %).

Des événements indésirables graves ont été signalés chez 22 % des patients ayant reçu SCEMBLIX. Les événements indésirables graves survenus chez ≥ 1 % des patients ont été l'infection des voies urinaires (2 %), la pyrexie (1 %), l'insuffisance cardiaque (2 %) et la thrombocytopénie (1 %).

Durant la période de traitement, 5 patients (3 %) ayant reçu l'asciminib sont morts des causes suivantes, à raison de 1 patient chacune : trouble cardiaque, insuffisance cardiaque, embolie artérielle, accident ischémique et cause inconnue.

Le taux d'abandon définitif du traitement par SCEMBLIX motivé par un effet indésirable s'est établi à 8 % chez les patients qui ont reçu ce médicament. Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement chez ≥ 2 % des patients traités par SCEMBLIX comprenaient la thrombocytopénie (3 %) et la neutropénie (3 %).

Le traitement par SCEMBLIX a dû être interrompu chez 35 % des patients à cause d'un effet indésirable. Les effets indésirables ayant nécessité une interruption du traitement chez ≥ 5 % des patients comprenaient la thrombocytopénie (19 %) et la neutropénie (18 %).

Le taux de réduction de la dose de SCEMBLIX motivé par un effet indésirable s'est établi à 5 % chez les patients qui ont reçu ce médicament. Les effets indésirables ayant nécessité une réduction de la dose chez ≥ 1 % des patients comprenaient la thrombocytopénie (5 %) et la neutropénie (1 %).

Les effets indésirables observés lors de l'étude clinique de phase III A2301 (ASCEMBL) (Tableau 5) sont indiqués par appareil, système ou organe selon le système de classification MedDRA, puis classés par fréquence dans chaque catégorie.

Tableau 5 Résumé des effets indésirables (≥ 10 %) observés dans l'étude ASCEMBL lors de l'utilisation de SCEMBLIX

Classification par système et organe / Effet indésirable	**SCEMBLIX à 40 mg 2 f.p.j.[1] N = 156 %**		**Bosutinib à 500 mg 1 f.p.j.[2] N = 76 %**	
	Tous grades	**Grade 3 ou 4**	**Tous grades**	**Grade 3 ou 4**
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	13	0	72	11
Nausées	12	0,6	46	0
Douleurs abdominales[3]	13	0,6	22	3

Classification par système et organe / Effet indésirable	SCEMBLIX à 40 mg 2 f.p.j.[1] N = 156 %		Bosutinib à 500 mg 1 f.p.j.[2] N = 76 %	
	Tous grades	Grade 3 ou 4	Tous grades	Grade 3 ou 4
Troubles généraux et anomalies au point d'administration				
Fatigue[4]	21	2	12	1
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures[5]	27	0,6	9	0
Troubles musculosquelettiques et anomalies du tissu conjonctif				
Douleurs musculosquelettiques[6]	22	3	18	1
Arthralgie	15	0,6	3	0
Troubles du système nerveux				
Céphalées	19	2	16	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Éruption cutanée[7]	15	0	25	5
Troubles vasculaires				
Hypertension[8]	15	8	5	4

[1] Durée médiane d'exposition à SCEMBLIX : 156 semaines (entre 0,1 et 256 semaines).

[2] Durée médiane d'exposition au bosutinib : 31 semaines (entre 1 et 239 semaines).

[3] Les douleurs abdominales comprennent : douleur abdominale et douleur abdominale haute.

[4] La fatigue comprend : fatigue et asthénie.

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

[6] Les douleurs musculosquelettiques comprennent : douleurs aux extrémités, dorsalgie, myalgie, douleur thoracique non cardiaque, ostéalgie, douleurs musculosquelettiques, cervicalgie, douleur musculosquelettique à la poitrine, gêne musculosquelettique.

[7] Les éruptions cutanées comprennent : éruption cutanée, éruption cutanée maculopapulaire et éruption cutanée prurigineuse.

Classification par système et organe / Effet indésirable	SCEMBLIX à 40 mg 2 f.p.j.[1] N = 156 %		Bosutinib à 500 mg 1 f.p.j.[2] N = 76 %	
	Tous grades	Grade 3 ou 4	Tous grades	Grade 3 ou 4
[8] *L'hypertension comprend : hypertension et élévation de la tension artérielle.*				

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Voici les autres effets indésirables (de tous grades) cliniquement significatifs rapportés chez moins de 10 % des patients ayant reçu SCEMBLIX :

Effets indésirables signalés chez les patients Ph+ atteints de LMC-PC nouvellement diagnostiquée

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : neutropénie fébrile (0,5 %)

Troubles cardiaques : palpitations (1 %)

Troubles endocriniens : hypothyroïdie (3 %)

Troubles oculaires : sécheresse oculaire (7 %) et vision trouble (1 %)

Troubles gastro-intestinaux : vomissements (7 %) et pancréatite (1 %)

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : pyrexie (6 %) et œdème (3 %)

Infections et infestations : infection des voies respiratoires inférieures (6 %) et grippe (3 %)

Résultats d'analyse : hausse du taux de gammaglutamyl transférase (2 %) et allongement de l'intervalle QT confirmé par électrocardiographie (0,5 %)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : baisse de l'appétit (3 %)

Troubles du système nerveux : étourdissements (5 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux (6 %) et dyspnée (1 %)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : urticaire (3 %)

Effets indésirables signalés chez les patients Ph+ atteints de LMC-PC, préalablement traités par au moins 2 inhibiteurs de la tyrosine kinase

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : neutropénie fébrile (0,6 %)

Troubles cardiaques : palpitations (3 %)

Troubles endocriniens : hypothyroïdie (1 %)

Troubles oculaires : vision trouble (3 %), sécheresse oculaire (2 %)

Troubles gastro-intestinaux : vomissements (8 %), constipation (5 %)

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : œdème (8 %), pyrexie (4 %)

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité (0,3 %)

Infections et infestations : infection des voies respiratoires inférieures (4 %), grippe (3 %)

Résultats d'analyse : allongement de l'intervalle QT confirmé par électrocardiographie (1 %)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : dyslipidémie (6 %), baisse de l'appétit (5 %)

Troubles du système nerveux : étourdissements (9 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux (9 %), dyspnée (5 %), épanchement pleural (1 %)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : prurit (5 %), urticaire (1 %)

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Tableau 6 Anomalies des résultats de laboratoire pertinentes sur le plan clinique ou d'une fréquence ≥ 10 % étant apparues ou s'étant aggravées pendant l'étude ASC4FIRST chez les patients adultes Ph+ atteints de LMC-PC nouvellement diagnostiquée

Anomalie des résultats de laboratoire	SCEMBLIX[1]		ITK-CC[1]	
	Tous grades %	Grade 3 ou 4 %	Tous grades %	Grade 3 ou 4 %
Paramètres hématologiques				
Diminution du nombre de lymphocytes	72	4	84	11
Diminution du nombre de leucocytes	55	5	68	13
Diminution du nombre de plaquettes	48	13	56	11
Diminution du nombre de neutrophiles	47	12	63	21
Diminution du taux d'hémoglobine	25	3	51	5
Paramètres biochimiques				
Hausse du taux d'acide urique	37	-	22	-
Diminution du taux de calcium corrigé	46	0,5	76	2
Hausse du taux de créatine kinase	21	-	39	-
Hausse du taux de lipase	39	12	50	12

Hausse du taux de cholestérol	40	0	34	0
Hausse du taux de créatinine	14	0	32	0
Hausse du taux d'alanine aminotransférase (ALT)	33	3	45	6
Hausse du taux de phosphatases alcalines (ALP)	26	0,5	36	0
Hausse du taux de triglycérides	25	1	20	2
Hausse du taux d'amylase	20	1	27	4
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase (AST)	20	2	34	2
Hausse du taux de bilirubine	17	0,5	19	0,5
Diminution du taux de phosphate[2]	20	-	42	-
Hausse du taux de potassium	11	0,5	5	0

[1] Le dénominateur utilisé pour calculer le taux de chaque paramètre pour les strates SCEMBLIX, ITK-CC, imatinib et ITK 2G variait de 198 à 200, à 201, à 99 et à 102, respectivement, en fonction du nombre de patients pour lesquels on disposait d'une valeur initiale et d'au moins une valeur mesurée après l'administration du traitement.

[2] Pires anomalies des résultats de laboratoire après le début de l'étude, d'après les plages normales.

Version 5.0 des CTCAE

Tableau 7 Anomalies des résultats de laboratoire pertinentes sur le plan clinique ou d'une fréquence ≥ 10 % étant apparues ou s'étant aggravées pendant l'étude ASCEMBL chez les patients adultes Ph+ atteints de LMC-PC ayant préalablement suivi au moins deux traitements par des inhibiteurs de la tyrosine kinase

	SCEMBLIX[1] 40 mg 2 f.p.j. N = 156		**Bosutinib[1] 500 mg 1 f.p.j. N = 76**	
Anomalie des résultats de laboratoire	**Tous grades %**	**Grade 3 ou 4 %**	**Tous grades %**	**Grade 3 ou 4 %**
Paramètres hématologiques				
Diminution du nombre de plaquettes	46	24	36	12

Diminution du nombre de neutrophiles	43	22	33	15
Diminution du taux d'hémoglobine	37	2	54	5
Diminution du nombre de lymphocytes	21	3	36	3
Paramètres biochimiques				
Hausse du taux de triglycérides	45	5	32	3
Hausse du taux de créatine kinase	33	3	25	5
Hausse du taux d'alanine aminotransférase (ALT)	30	1	50	16
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase (AST)	23	3	46	7
Hausse du taux d'acide urique	21	6	18	3
Diminution du taux de phosphate	18	7	20	7
Hausse du taux de lipase	17	5	20	7
Diminution du taux de calcium corrigé	18	1	22	0
Hausse du taux de créatinine	17	0	26	0
Hausse du taux d'amylase	13	1	13	0
Hausse du taux de phosphatases alcalines (ALP)	13	0	12	0
Hausse du taux de bilirubine	12	0	4	0
Hausse du taux de cholestérol	16	0	8	0
Diminution du taux de potassium	12	0	9	0

[1] Le dénominateur utilisé pour calculer le taux de chaque paramètre pour SCEMBLIX et le bosutinib variait de 152 à 156 et de 75 à 76, respectivement, en fonction du nombre de patients pour lesquels on disposait d'une valeur initiale et d'au moins une valeur mesurée après l'administration du traitement.

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Médicaments qui peuvent altérer les concentrations plasmatiques d'asciminib

Inducteurs du CYP3A4 : L'administration concomitante de SCEMBLIX et d'inducteurs puissants du CYP3A4 abaisse la concentration plasmatique d'asciminib, ce qui pourrait réduire l'efficacité de SCEMBLIX.

Solution orale d'itraconazole contenant de l'hydroxypropyl-β-cyclodextrine : L'administration concomitante de SCEMBLIX et d'une solution orale d'itraconazole contenant de l'hydroxypropyl-β-cyclodextrine diminue la concentration plasmatique d'asciminib, ce qui pourrait réduire l'efficacité de SCEMBLIX. Il faut par conséquent éviter l'utilisation d'une solution orale d'itraconazole contenant de l'hydroxypropyl-β-cyclodextrine pendant le traitement par SCEMBLIX.

Médicaments dont les concentrations plasmatiques peuvent être altérées par l'asciminib

Substrats du CYP3A4 : L'administration concomitante de SCEMBLIX et de substrats du CYP3A4 augmente la concentration plasmatique de ces substrats et pourrait entraîner une augmentation du risque d'effets indésirables de ces agents.

Substrats du CYP2C9 : L'administration concomitante de SCEMBLIX et de substrats du CYP2C9 augmente la concentration plasmatique de ces substrats et pourrait entraîner une augmentation du risque d'effets indésirables de ces agents.

Substrats de la P-gp : L'administration concomitante de SCEMBLIX et de substrats de la glycoprotéine-P (P-gp) pourrait augmenter la concentration plasmatique de ces substrats et ainsi entraîner une augmentation du risque d'effets indésirables lié à ces agents.

Substrats de la BCRP : L'administration concomitante de SCEMBLIX et de substrats de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) pourrait augmenter la concentration plasmatique de ces substrats et ainsi entraîner une augmentation du risque d'effets indésirables lié à ces substrats.

Médicaments qui pourraient interagir sur le plan pharmacodynamique avec l'asciminib

Médicaments connus pour entraîner un risque de torsades de pointes : Les produits médicinaux connus pour entraîner un risque de torsades de pointes pourraient interagir avec l'asciminib.

9.4 Interactions médicament-médicament

La liste des médicaments figurant dans le tableau ci-dessous provient soit de cas d'interactions médicamenteuses signalés ou d'études sur les interactions médicamenteuses, soit d'interactions potentielles en raison de l'amplitude prévisible et de la gravité de l'interaction (il s'agit donc des médicaments dont l'utilisation concomitante avec l'asciminib est contre-indiquée).

Tableau 8 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inducteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne ou le millepertuis)	EC	L'administration concomitante d'un inducteur puissant du CYP3A4 (rifampicine) a entraîné une diminution de 14,9 % de l'ASC_{inf} de l'asciminib et une augmentation de 9 % de la C_{max} de l'asciminib chez des sujets en bonne santé ayant reçu une dose unique de 40 mg de SCEMBLIX. L'administration concomitante d'un inducteur puissant du CYP3A4 (phénytoïne) a entraîné une diminution de 34 % de l'ASC_{inf} et de 22 % de la C_{max} de l'asciminib chez des sujets en bonne santé ayant reçu une dose unique de 200 mg de SCEMBLIX.	La prudence est de mise lors de l'administration concomitante de SCEMBLIX avec des inducteurs puissants du CYP3A4.
Solution orale d'itraconazole contenant de l'hydroxypropyl-β-cyclodextrine	EC	L'administration concomitante de l'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, sous forme de solution orale contenant de l'hydroxypropyl-β-cyclodextrine a entraîné une diminution de 40 % de l'ASC_{inf} et de 50 % de la C_{max} de l'asciminib chez des sujets en bonne santé ayant reçu une dose unique de 40 mg de SCEMBLIX.	Il faut par conséquent éviter l'administration concomitante d'une solution orale d'itraconazole contenant de l'hydroxypropyl-β-cyclodextrine et de SCEMBLIX.

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Substrats du CYP3A4 (p. ex. le fentanyl, l'alfentanil, la dihydroergotamine ou l'ergotamine)	EC, T	L'administration concomitante d'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 de 11 %, respectivement, chez des sujets en bonne santé ayant reçu SCEMBLIX à 40 mg deux fois par jour. Selon une modélisation pharmacocinétique fondée sur la physiologie, l'administration concomitante d'asciminib à 80 mg une fois par jour devrait entraîner une augmentation de l'ASC_{inf} et de la C_{max} du midazolam de 24 % et de 17 %, respectivement.	La prudence est de mise lors de l'administration concomitante de SCEMBLIX avec des substrats du CYP3A4 connus pour avoir un index thérapeutique étroit.
Substrats du CYP2C9 (p. ex. la phénytoïne ou la warfarine)	EC, T	L'administration concomitante d'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 de 8 %, respectivement, chez des sujets en bonne santé ayant reçu SCEMBLIX à 40 mg deux fois par jour. Selon une modélisation pharmacocinétique fondée sur la physiologie, l'administration concomitante d'asciminib à 80 mg une fois par jour devrait entraîner une augmentation de l'ASC_{inf} et de la C_{max} de la S-warfarine de 52 % et de 4 %, respectivement.	La prudence est de mise lors de l'administration concomitante de SCEMBLIX avec des substrats du CYP2C9 connus pour avoir un index thérapeutique étroit. Envisager une adaptation de la dose du substrat du CYP2C9 conformément à la monographie du produit.

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Agents/produits médicinaux connus pour entraîner une augmentation du risque de torsades de pointes (p. ex. le bépridil, la chloroquine, la clarithromycine, l'halofantrine, l'halopéridol, la méthadone, la moxifloxacine ou le pimozide)	EC	Des cas d'arythmie, y compris un allongement de l'intervalle QTc, ont été observés chez les patients qui ont reçu SCEMBLIX dans le cadre des études cliniques (voir les sections 7 Mises en garde et précautions et 10 Pharmacologie clinique).	La prudence est de mise lors de l'administration concomitante de SCEMBLIX avec des produits médicinaux connus pour causer des torsades de pointes.
Substrats de la P-gp (p. ex. la digoxine, le dabigatran et la colchicine)	T	Selon une modélisation pharmacocinétique fondée sur la physiologie, l'administration concomitante d'asciminib à une dose quotidienne totale de 80 mg et d'un substrat de la P-gp (digoxine) devrait entraîner une augmentation de l'ASC_{inf} de la digoxine de 4 % à 34 % et de la C_{max} de la digoxine de 6 % à 38 %.	La prudence est de mise lors de l'administration concomitante de SCEMBLIX avec des substrats de la P-gp connus pour avoir un index thérapeutique étroit.

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Substrats de la BCRP (p. ex. la sulfasalazine, le méthotrexate, la rosuvastatine)	T	Selon une compréhension mécanistique de l'élimination de l'asciminib et de son potentiel inhibiteur *in vitro*, l'administration concomitante de SCEMBLIX et de substrats de la BCRP pourrait entraîner une augmentation de la C_{max} et de l'ASC des substrats, et donc une augmentation du risque d'effets indésirables.	La prudence est de mise lors de l'administration concomitante de SCEMBLIX avec des substrats de la BCRP, et la dose des substrats doit être réduite conformément aux recommandations énoncées dans la monographie de produit. Il faut éviter d'administrer SCEMBLIX en concomitance avec la rosuvastatine.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

Études cliniques

Effets des inhibiteurs du CYP3A4 sur l'asciminib : L'administration concomitante de la clarithromycine, un inhibiteur puissant du CYP3A4, et d'une dose unique de 40 mg de SCEMBLIX a entraîné une augmentation de 36 % de l'ASC et de 20 % de la C_{max} de l'asciminib. Ces changements d'exposition n'ont pas été jugés comme étant d'importance clinique.

Effets de réducteurs d'acide sur l'asciminib : L'administration concomitante du rabéprazole, un inhibiteur de la pompe à protons, n'a pas eu d'effet sur l'ASC et la C_{max} de l'asciminib.

Effets des inhibiteurs de la P-gp sur l'asciminib : L'administration concomitante de la quinidine, un inhibiteur de la P-gp, n'a pas eu d'effet sur l'ASC et la C_{max} de l'asciminib.

Effets d'inhibiteurs de la BCRP, du CYP3A4 et de l'UGT2B17 combinés sur l'asciminib : L'administration concomitante d'imatinib, un inhibiteur de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP), du CYP3A4 et de l'UGT2B17, a entraîné une augmentation de 108 % de l'ASC et de 59 % de la C_{max} de l'asciminib. Ces changements d'exposition n'ont pas été jugés comme étant d'importance clinique.

Effets de l'asciminib sur les substrats du CYP2C8 : L'administration concomitante d'asciminib et du répaglinide, un substrat du CYP2C8, n'a pas eu d'effet sur l'ASC et la C_{max} du répaglinide.

Effets de l'asciminib sur les substrats de l'OATP1B (p. ex. l'atorvastatine) : L'administration concomitante d'asciminib à 80 mg une fois par jour et de l'atorvastatine, un substrat de l'OATP1B, du CYP3A4 et de la P-gp, a entraîné une augmentation de 14 % de l'ASC_{inf} et de 24 % de la C_{max} de l'atorvastatine chez des

sujets en bonne santé. Des interactions cliniquement pertinentes entre SCEMBLIX et les substrats de l'OATP1B sont peu susceptibles de survenir.

Études *in vitro*

Asciminib et enzymes CYP et UGT : Une fois la concentration plasmatique de la dose totale quotidienne de 80 mg atteinte, l'asciminib est un inhibiteur réversible du CYP3A4, du CYP2C9 et de l'UGT1A1 et un faible inducteur du CYP1A2.

L'asciminib n'inhibe pas les enzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, ni UGT2B7 aux concentrations plasmatiques pertinentes sur le plan clinique.

Asciminib et transporteurs : L'asciminib est un substrat de la BCRP et de la P-gp. L'asciminib est un inhibiteur de la BCRP, de la P-gp, de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3 (voir le Tableau 8).

L'asciminib n'inhibe pas la BSEP, l'OCT1, l'OCT2, l'OAT1, l'OAT3, la MATE1, ni la MATE2-K aux concentrations plasmatiques pertinentes sur le plan clinique.

9.5 Interactions médicament-aliment

La biodisponibilité de l'asciminib diminue lors de la consommation d'aliments (voir les sections 4 Posologie et administration et 10 Pharmacologie clinique).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est un inducteur du CYP3A4 qui peut entraîner une accélération du métabolisme de l'asciminib et, par conséquent, une diminution de la concentration d'asciminib dans le sang. La prudence est de mise lors de l'administration concomitante de SCEMBLIX avec des inducteurs puissants du CYP3A4.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

L'asciminib est un inhibiteur de l'activité tyrosine-kinase de la protéine ABL/BCR-ABL1 qui s'administre par voie orale. L'asciminib inhibe l'activité kinase ABL1 de la protéine de fusion BCR-ABL1, en ciblant précisément la poche myristoylée d'ABL (STAMP).

10.2 Pharmacodynamie

In vitro, l'asciminib inhibe l'activité tyrosine kinase d'ABL1 à des valeurs de concentration inhibitrice médiane (CI_{50}) moyennes inférieures à 3 nanomolaires. Dans des cellules cancéreuses issues de patients, l'asciminib inhibe spécifiquement la prolifération des cellules contenant la protéine de fusion BCR-ABL1 avec une CI_{50} comprise entre 1 et 25 nanomolaires. Dans les cellules contenant la forme sauvage de la protéine de fusion BCR-ABL1, l'asciminib inhibe la prolifération des cellules avec une CI_{50} moyenne de 0,61 ± 0,21 nanomolaire.

Dans les modèles de xénogreffes de LMC chez la souris, l'asciminib a entraîné une inhibition proportionnelle à la dose de la prolifération des cellules tumorales contenant la forme sauvage de la protéine de fusion BCR-ABL1, une régression tumorale ayant été observée à des doses supérieures à 7,5 mg/kg deux fois par jour.

Électrophysiologie cardiaque

Le traitement par SCEMBLIX est associé à un allongement de l'intervalle QT proportionnel à l'exposition. La corrélation entre la concentration d'asciminib et l'estimation de la variation moyenne maximale de l'intervalle QT par rapport au départ selon la correction de Fridericia (ΔQTcF) a été évaluée chez 239 patients atteints de LMC et Ph+ ou de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) et Ph+. On ne s'attend pas que l'asciminib entraîne un allongement moyen important de l'intervalle QTcF (c'est-à-dire > 20 ms) après l'administration d'une dose totale quotidienne de 80 mg.

10.3 Pharmacocinétique

L'asciminib entraîne une augmentation de l'exposition à l'état d'équilibre (ASC et C_{max}) légèrement surproportionnelle à la dose pour des doses comprises entre 10 et 200 mg (de 0,25 à 5 fois la dose totale quotidienne recommandée de 80 mg) administrées une ou deux fois par jour. Les conditions d'équilibre sont atteintes en moins de 3 jours. Le Tableau 9 présente un résumé de l'exposition à l'asciminib à l'état d'équilibre et les rapports d'accumulation aux doses recommandées prises à jeun.

Tableau 9 Exposition à l'asciminib à l'état d'équilibre (moyenne géométrique [% du coefficient de variation]) et rapports d'accumulation aux doses recommandées

Dose d'asciminib	C_{max} (ng/mL)	ASC_{tau} (ng*h/mL)	Rapport d'accumulation
80 mg 1 f.p.j.	1781 (23 %)	15 112 (28 %)	1,3
40 mg 2 f.p.j.	793 (49 %)	5262 (48 %)	1,7

C_{max} = concentration plasmatique maximale; ASC_{tau} = $ASC_{0\text{-}12h}$ pour l'administration biquotidienne et $ASC_{0\text{-}24\ h}$ pour l'administration uniquotidienne

Absorption

L'asciminib est rapidement absorbé, la concentration plasmatique maximale médiane (T_{max}) ayant été atteinte entre 2 et 3 heures après l'administration par voie orale.

Effet de la nourriture

La consommation d'aliments entraîne une diminution de la biodisponibilité de l'asciminib, un repas riche en matières grasses ayant des effets plus importants sur la pharmacocinétique de l'asciminib qu'un repas pauvre en matières grasses. L'ASC de l'asciminib a diminué de 62,3 % avec un repas riche en matières grasses et de 30 % avec un repas pauvre en matières grasses par rapport à la prise à jeun, quelle que soit la dose administrée (voir les sections 4 Posologie et administration et 9 Interactions médicamenteuses).

Distribution

Le volume de distribution apparent de l'asciminib à l'état d'équilibre est de 111 L selon l'analyse pharmacocinétique de population. L'asciminib est le principal composant en circulation dans le plasma (92,7 % de la dose administrée). L'asciminib est principalement distribué dans le plasma, le rapport sang/plasma étant de 0,58. Selon les données obtenues *in vitro*, l'asciminib se lie à 97,3 % aux protéines plasmatiques humaines.

Métabolisme

L'asciminib est principalement métabolisé par oxydation médiée par le CYP3A4 ou par glycuroconjugaison médiée par l'UGT2B7 et l'UGT2B17.

Élimination

L'asciminib est principalement éliminé par excrétion fécale avec une très légère contribution de la voie rénale. Après l'administration par voie orale d'une unique dose de 80 mg d'asciminib [^{14}C], 80 % (57 % sous forme non métabolisée) et 11 % (2,5 % sous forme non métabolisée) de l'asciminib ont été récupérés dans les fèces et dans l'urine de sujets en bonne santé, respectivement. L'excrétion par voie biliaire d'asciminib est médiée par la BCRP.

D'après une analyse pharmacocinétique de population, la clairance apparente totale (CL/F) d'une dose orale d'asciminib est de 6,31 L/heure. La demi-vie ($T_{1/2}$) terminale d'élimination de l'asciminib est comprise entre 7 et 15 heures. D'après une analyse pharmacocinétique de population, la demi-vie ($T_{1/2}$) d'accumulation de l'asciminib est de 5,2 heures à la dose quotidienne totale de 80 mg.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents (< 18 ans) :** Aucune étude n'a été menée pour analyser la pharmacocinétique du produit chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.
- **Personnes âgées (≥ 65 ans) :** D'après des analyses pharmacocinétiques de population, l'âge (de 20 à 88 ans) n'a eu aucun effet d'importance clinique sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'asciminib.
- **Sexe / origine ethnique / obésité :** D'après des analyses pharmacocinétiques de population, ni le sexe, ni la race (Blancs : 71 %, Asiatiques : 20 %, Noirs/Afro-Américains : 4 %), ni le poids corporel (de 42 à 184 kg) n'ont eu d'effet d'importance clinique sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'asciminib. L'effet de l'obésité défini en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'asciminib n'est pas clairement établi.

- **Insuffisance hépatique :** Une étude consacrée à l'insuffisance hépatique a été menée chez des groupes de 8 sujets ayant une fonction hépatique normale, une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh B) ou une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 40 mg de SCEMBLIX, l'ASC_{inf} de l'asciminib a augmenté de 22 %, de 3 % et de 66 % chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave, respectivement, par rapport aux sujets dont la fonction hépatique était normale.

- **Insuffisance rénale :** Une étude consacrée à l'insuffisance rénale a été menée chez 6 sujets ayant une fonction rénale normale (DFGa ≥ 90 mL/min) et 8 sujets atteints d'insuffisance rénale grave ne nécessitant pas de dialyse (DFGa compris entre 15 et < 30 mL/min). Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 40 mg de SCEMBLIX, l'ASC_{inf} et la C_{max} de l'asciminib ont augmenté de 56 % et de 8 %, respectivement, chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave, par rapport aux sujets dont la fonction rénale était normale.

  Selon des analyses pharmacocinétiques de population, l'insuffisance rénale légère ou modérée (DFGa de 30 à < 90 mL/min) n'a pas eu d'effet d'importance clinique sur l'exposition générale à l'asciminib.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Ne pas conserver à plus de 25 °C.

Conserver le produit dans son emballage d'origine afin de le protéger de l'humidité.

SCEMBLIX doit être tenu hors de la portée et de la vue des enfants.

12 Instructions particulières de manipulation du produit

Sans objet

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

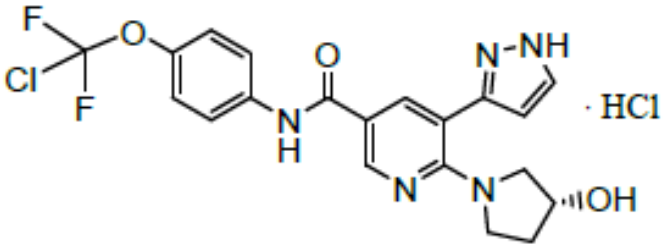
Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la substance médicamenteuse : chlorhydrate d'asciminib

Nom chimique :

chlorhydrate de *N*-[4-(Chlorodifluorométhoxy) phényl]-6-[(3*R*)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]-5-(1*H*-pyrazol-3-yl) pyridine-3-carboxamide (1/1)

Formule moléculaire :



Masse moléculaire :

Base libre : 449,84

Sous forme de sel : 486,30

Formule développée :

Base libre : $C_{20}H_{18}ClF_2N_5O_3$

Sous forme de sel : $C_{20}H_{18}ClF_2N_5O_3.HCl$

Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre blanche légèrement jaunâtre

Solubilité : La substance pharmaceutique est légèrement soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans l'acétone.

Solvant	Solubilité (g/100 mL)
Eau	0,072
pH de 1,0 (HCl à 0,1 N)	0,191

pH de 2,0 (HCl à 0,01 N)	≥ 0,320
pH de 3,0 (tampon citrate)	0,017
pH de 4,0 (tampon acétate)	0,009
pH de 5,0 (tampon acétate)	0,001
pH de 6,8 (tampon phosphate)	< 0,001

pH : Le pH d'une solution de chlorhydrate d'asciminib à 1,0 % (m/V) dans de l'eau/éthanol (50:50) est compris entre 2,37 et 2,47 (à environ 25 °C).

pKa : La valeur de pKa de la base libre de la substance pharmaceutique est de 3,93 ± 0,02.

Coefficient de partition : Le coefficient de distribution (log D) du chlorhydrate d'asciminib à 37 °C pour le *n*-octanol/HCl à 0,1 N est de 1,26.

Point de fusion : On ne connaît pas exactement le point de fusion du chlorhydrate d'asciminib.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Leucémie myéloïde chronique en phase chronique nouvellement diagnostiquée chez des patients porteurs du chromosome Philadelphie (Ph+ LMC PC)

Tableau 10 Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur la Ph+ LMC-PC nouvellement diagnostiquée

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Étude CABL001J12301 (ASC4FIRST)	Étude multicentrique de phase III à répartition aléatoire contrôlée par traitement actif et menée en mode ouvert visant à démontrer l'efficacité et l'innocuité de SCEMBLIX pour le traitement des patients Ph+ atteints de LMC-PC nouvellement diagnostiquée	Comprimés, voie orale Soit SCEMBLIX à 80 mg une fois par jour ou un inhibiteur de la tyrosine kinase choisi par le chercheur (ITK-CC) aux doses cliniquement recommandées (les doses sont précisées au Tableau 11). La durée médiane de traitement a été de 27 mois (entre 0,2 et 36 mois) chez les patients recevant SCEMBLIX, et de 25 mois (entre 0,3 et 35 mois) chez les patients recevant un ITK-CC.	405 patients	51 ans (entre 18 et 86 ans)	37 % de femmes et 63 % d'hommes

L'efficacité clinique de SCEMBLIX pour le traitement des patients Ph+ atteints de LMC-PC nouvellement diagnostiquée a été évaluée dans le cadre de l'étude multicentrique de phase III à répartition aléatoire, contrôlée par traitement actif et menée en mode ouvert ASC4FIRST.

Lors de cette étude, 405 patients au total ont été affectés de façon aléatoire, dans un rapport 1:1, à SCEMBLIX ou à un inhibiteur de la tyrosine kinase choisi par le chercheur (ITK-CC). Avant la répartition aléatoire, le chercheur a choisi l'ITK (imatinib, nilotinib, dasatinib ou bosutinib) à utiliser si les patients étaient affectés au groupe de comparaison, d'après leurs caractéristiques et leurs maladies concomitantes. Les patients ont été stratifiés en fonction du groupe de risque (faible, intermédiaire, élevé) selon le score de survie à long terme de l'EUTOS (ELTS, pour *EUTOS long-term survival*) et l'ITK choisi avant la répartition aléatoire (imatinib ou ITK 2G [nilotinib, dasatinib ou bosutinib]). Les patients ont reçu SCEMBLIX ou l'ITK-CC, et ont continué le traitement jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables ou jusqu'à l'échec thérapeutique.

Parmi les 405 patients, 23,5 % avaient 65 ans ou plus, et 6,2 % avaient 75 ans ou plus. Les patients étaient de race blanche (53,8 %), d'origine asiatique (44,4 %), de race noire (1 %) ou d'origine inconnue (0,7 %).

Les caractéristiques démographiques dans les strates imatinib (N = 203) et ITK 2G (N = 202) étaient les suivantes :

- âge médian : 55 ans et 43 ans, respectivement;
- groupe de risque élevé selon le score ELTS : 8,4 % et 13,9 %, respectivement;
- groupe de risque élevé de maladie cardiovasculaire selon le score de Framingham : 35,5 % et 17,8 %, respectivement.

Les caractéristiques démographiques étaient équilibrées entre les groupes recevant SCEMBLIX et l'ITK-CC, de même qu'entre les deux groupes dans les strates imatinib et ITK 2G.

Parmi les 405 patients, 200 ont reçu SCEMBLIX, tandis que 201 ont reçu un ITK-CC (imatinib : 99; nilotinib : 49, dasatinib : 42; bosutinib : 11). Quatre patients n'ont reçu aucun traitement.

La durée médiane de traitement a été de 27 mois (entre 0,2 et 36 mois) dans le groupe recevant SCEMBLIX et de 25 mois (entre 0,3 et 35 mois) dans le groupe recevant un ITK-CC. À 96 semaines, 82 % des patients sous SCEMBLIX et 60 % des patients sous ITK-CC poursuivaient leur traitement.

L'étude avait deux objectifs principaux, visant tous deux à évaluer le taux de réponse moléculaire majeure (RMM) à 48 semaines. L'un des objectifs principaux était de comparer la RMM chez les patients recevant SCEMBLIX et les patients traités par un ITK-CC. L'autre objectif principal était d'évaluer la RMM dans le sous-groupe de patients de la strate imatinib, comparant SCEMBLIX à l'imatinib. L'objectif secondaire clé était d'évaluer la RMM à 96 semaines chez les patients recevant SCEMBLIX en la comparant à celle de l'ensemble des patients recevant un ITK-CC et à celle des patients de la strate imatinib.

Les principaux résultats de l'évaluation de l'efficacité obtenus lors de l'étude ASC4FIRST sont résumés au Tableau 11.

Tableau 11 Résultats de l'étude CABL001J12301 (ASC4FIRST) chez les patients Ph+ atteints de LMC-PC nouvellement diagnostiquée

SCEMBLIX comparé aux ITK-CCs (Tous les patients)				
Réponse	**SCEMBLIX à 80 mg une fois par jour** (N=201)	**ITK-CCs[1] aux doses cliniquement recommandées** (N=204)	**Différence (IC à 95 %)[2]**	**Valeur de *p*[3]**
Taux de RMM à 48 semaines RMM (%) (IC à 95 %)	68 (61, 74)	49 (42, 56)	19 (10, 28)	<0.001
Taux de RMM à 96 semaines RMM (%) (IC à 95 %)	74 (68, 80)	52 (42, 59)	22 (14, 31)	<0.001
SCEMBLIX comparé aux ITK-CCs (Strate imatinib)				
Réponse	**SCEMBLIX à 80 mg une fois par jour** (N=101)	**ITK-CC aux doses cliniquement recommandées** (N=102)	**Différence (IC à 95 %)[2]**	**Valeur de *p*[4]**
Taux de RMM à 48 semaines **R**MM (%) (IC à 95 %)	69 (59, 78)	40 (31, 50)	30 (17, 42)	<0.001
Taux de RMM à 96 semaines RMM (%) (IC à 95 %)	76 (67, 84)	47 (37, 57)	30 (18, 42)	<0.001

Abréviations : RMM = réponse moléculaire majeure (BCR-ABL1^{CC} ≤ 0,1 %); ITK-CC = inhibiteur de la tyrosine kinase choisi par le chercheur; ITK-ARA = ITK sélectionné avant la répartition aléatoire

[1] Les ITK-CC comprennent l'imatinib (400 mg une fois par jour), 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] Estimation à partir d'une différence de risque commune stratifiée par ITK-ARA et par groupe de risque ELTS initial.

[3] Valeur de p *ajustée au moyen d'un test unilatéral de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié par ITK-ARA et par groupe de risque ELTS initial*

[4] Valeur de p *ajustée au moyen d'un test unilatéral de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié par groupe de risque ELTS initial*

Les taux de RMM à 96 semaines chez les patients traités par SCEMBLIX et des ITK-CC dans la strate d'ITK 2G ont été de 72 % (IC à 95 % : entre 62 % et 81 %) et de 57 % (IC à 95 % : entre 47 % et 67 %), respectivement. La différence de traitement commune quant au taux de RMM a été de 15,14 % (IC à 95 % : entre 2,32 et 27,95), selon l'estimation par la méthode de Cochran-Mantel-Haenszel après stratification par groupe de risque ELTS initial.

Les délais médians avant l'obtention d'une RMM chez les patients recevant SCEMBLIX, des ITK-CC, des ITK-CC dans la strate imatinib et des ITK-CC dans la strate ITK 2G ont été les suivants : 24 semaines (IC à 95 % : entre 24 et 25 semaines), 36 semaines (IC à 95 % : entre 36 et 49 semaines), 49 semaines (IC à 95 % : entre 36 et 60 semaines) et 36 semaines (IC à 95 % : entre 24 et 48 semaines), respectivement.

Leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique (PC) chez les patients porteurs du chromosome Philadelphie (Ph+) précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de la tyrosine kinase

Tableau 12 Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur la LCM-PC chez des patients Ph+ préalablement traités par au moins deux inhibiteurs de la tyrosine kinase (ASCEMBL)

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe

Étude : CABL001A2301 (ASCEMBL)	Étude multicentrique de phase III à répartition aléatoire contrôlée par traitement actif et menée en mode ouvert visant à démontrer l'efficacité et l'innocuité de SCEMBLIX pour le traitement des patients Ph+ atteints de LMC-PC ayant préalablement reçu au moins deux traitements par des inhibiteurs de la tyrosine kinase	Comprimés, voie orale. Soit SCEMBLIX à 40 mg deux fois par jour (N = 157), soit du bosutinib à 500 mg une fois par jour (N = 76). La durée médiane de traitement a été de 156 semaines (entre 0,1 et 256 semaines) chez les patients recevant SCEMBLIX, et de 31 semaines (entre 1 et 239 semaines) chez les patients recevant le bosutinib.	233 patients	52 ans (entre 19 et 83 ans)	52 % de femmes et 49 % d'hommes

L'efficacité clinique de SCEMBLIX pour le traitement des patients Ph+ atteints de LMC-PC ayant préalablement reçu au moins deux traitements par des inhibiteurs de la tyrosine kinase a été évaluée lors de l'étude multicentrique de phase III à répartition aléatoire, contrôlée par un traitement actif et menée en mode ouvert ASCEMBL.

Dans le cadre de cette étude, 233 patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 2:1, puis regroupés selon la présence d'une réponse cytogénétique majeure (RCM) au départ. Les patients du groupe de traitement ont reçu SCEMBLIX (40 mg) 2 fois par jour, alors que ceux du groupe témoin ont reçu du bosutinib (500 mg) 1 fois par jour. Les patients répartis aléatoirement dans l'un ou l'autre des groupes devaient poursuivre le traitement jusqu'à l'obtention d'un échec thérapeutique (c'est-à-dire, un manque d'efficacité), d'une toxicité inacceptable ou de leur retrait de l'étude.

Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient être âgés de 18 ans ou plus, avoir reçu un diagnostic de Ph+ LMC-PC, présenter un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1 et des transcrits BCR-ABL1 initiaux, avoir une fonction organique adéquate, avoir été traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase se liant au site de fixation de l'ATP (c'est-à-dire l'imatinib, le nilotinib, le dasatinib, le radotinib [n'est pas homologué au Canada] ou le ponatinib) et avoir connu un échec thérapeutique ou être intolérant au dernier inhibiteur de la tyrosine kinase reçu. Les patients chez qui une mutation T315I et/ou V299L a été décelée avant l'inscription à l'étude n'ont pas été admis.

Le paramètre d'évaluation principal de l'étude était le taux de RMM à la semaine 24, c'est-à-dire un taux de cellules contenant BCR-ABL1 ≤ 0,1 % selon une échelle internationale [EI]. Le principal paramètre d'évaluation secondaire était le taux de réponse moléculaire majeure (RMM) à la semaine 96. Un autre paramètre d'évaluation secondaire était le taux de réponse cytogénétique complète (RCC), c'est-à-dire l'absence de métaphases Ph+ dans la moelle osseuse après l'examen d'au moins 20 métaphases, aux

semaines 24 et 96. Les taux de cellules contenant BCR-ABL1 ont été déterminés par un laboratoire central qui ignorait le traitement reçu par les patients.

Parmi les 233 patients, 19 % avaient 65 ans ou plus, et 3 % avaient 75 ans ou plus. Les patients étaient de race blanche (75 %), d'origine asiatique (14 %) ou de race noire (4 %). Parmi les 233 patients, 81 % et 18 % avaient un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou de 1, respectivement. Les proportions de patients ayant reçu 2, 3, 4 ou 5 traitements antérieurs ou plus par des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) étaient de 48 %, 31 %, 15 % et 6 %, respectivement.

Le Tableau 13 présente un résumé des principaux résultats de l'évaluation de l'efficacité lors de l'étude ASCEMBL.

Tableau 13 Résultats de l'étude CABL001A2301 chez les patients Ph+ atteints de LMC-PC ayant déjà été traités par au moins deux inhibiteurs de la tyrosine kinase

	SCEMBLIX à 40 mg 2 fois par jour	Bosutinib à 500 mg 1 fois par jour	Différence (IC à 95 %)	Valeur de *p*
Paramètre principal Taux de RMM, % (IC à 95 %) à la semaine 24	**N = 157** 25 (19 à 33)	**N = 76** 13 (6 à 23)	12[1] (2 à 22)	0,03[2]
Principal paramètre secondaire Taux de RMM, % (IC à 95 %) à la semaine 96	38 (30 à 46)	16 (8 à 26)	22 (11 à 33)	0,001[2]
Autre paramètre secondaire Taux de RCC, % (IC à 95 %) à la semaine 24	**N = 103**[3] 41 (31 à 51)	**N = 62**[3] 24 (14 à 37)	17 (4 à 31)	Pas évalué formellement
Taux de RCC, % (IC à 95 %) à la semaine 96	40 (30 à 50)	16 (8 à 28)	24[1] (10 à 37)	Pas évalué formellement

[1] Après ajustement en fonction de la présence d'une réponse cytogénétique majeure au départ

[2] Test bilatéral de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié selon la présence d'une réponse cytogénétique majeure au départ

[3] Analyse du taux de RCC chez les patients qui ne présentaient pas une RCC au départ

Une analyse de sous-groupe prédéterminée a indiqué que le taux de RMM était plus élevé dans le groupe asciminib que dans le groupe bosutinib selon toutes les caractéristiques démographiques et les facteurs pronostiques de la réponse étudiés, y compris à toutes les intentions de traitement (troisième, quatrième, cinquième ou subséquente), et ce, indépendamment de la détection de mutations de BCR-ABL1 avant le début de l'étude.

La durée médiane du suivi s'étant chiffrée à 28 mois (entre 1 jour et 45 mois), la durée médiane de la RMM n'a pas pu être mesurée.

15 Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

Des études de toxicité portant sur l'administration de doses répétées ont permis de constater que le pancréas, le foie, le système hématopoïétique, la glande surrénale et le tube digestif constituaient les organes cibles de l'asciminib.

Chez le chien, des effets sur le pancréas (élévation des taux sériques d'amylase et de lipase, lésions des cellules acineuses) ont été observés à des expositions correspondant à une ASC inférieure à celle obtenue chez les patients recevant 40 mg deux fois par jour ou 80 mg une fois par jour. On a toutefois constaté une tendance au rétablissement. D'autres études ont été menées pour évaluer le mécanisme sous-jacent à la toxicité pancréatique, mais celui-ci n'a pas pu être élucidé chez le chien.

Des élévations des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine ont été observées chez le rat, le chien et le singe. Des altérations histopathologiques du foie (hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires, légère hyperplasie du conduit cholédoque, augmentation des taux de nécrose des hépatocytes et hypertrophie hépatocellulaire diffuse) ont été observées chez le rat et le singe. Ces altérations se sont produites à des

expositions correspondant à une ASC équivalente (chez le rat) ou de 8 à 18 fois plus élevée (chez le chien et le singe) à celle obtenue chez les patients recevant 40 mg deux fois par jour ou 80 mg une fois par jour. Elles étaient cependant entièrement réversibles.

Les effets sur le système hématopoïétique (diminution de la masse des globules rouges, augmentation de la pigmentation de la rate ou de la moelle osseuse et augmentation du nombre de réticulocytes) correspondaient à une légère anémie régénérative extravasculaire et hémolytique chez toutes les espèces. Ces altérations se sont produites à des expositions correspondant à une ASC équivalente (chez le rat) ou de 10 à 14 fois plus élevée (chez le chien et le singe) à celle obtenue chez les patients recevant 40 mg deux fois par jour ou 80 mg une fois par jour. Elles étaient cependant entièrement réversibles.

Chez le rat, une hypertrophie/hyperplasie minime des muqueuses (augmentation de l'épaisseur des muqueuses avec une élongation fréquente des villosités) a été observée dans le duodénum, à des expositions correspondant à une ASC 30 fois ou 22 fois plus importantes que celles obtenues chez les patients recevant 40 mg deux fois par jour ou 80 mg une fois par jour, respectivement. Cette altération était cependant entièrement réversible.

Une hypertrophie minime ou légère de la glande surrénale et une diminution légère ou modérée du nombre de vacuoles dans la zone fasciculée a été observée à des expositions correspondant à une ASC soit équivalente (chez le singe), soit entre 19 et 13 fois plus importante (chez le rat) que celle obtenue chez les patients recevant 40 mg deux fois par jour ou 80 mg une fois par jour, respectivement. Ces altérations étaient cependant entièrement réversibles.

Génotoxicité

L'asciminib n'a présenté aucun potentiel mutagène, clastogène ou aneugène, tant *in vitro* qu'*in vivo*.

Cancérogénicité

Lors d'une étude de cancérogénicité de 2 ans menée chez le rat, l'asciminib a été administré à des doses de 20, de 66 et de 200 mg/kg/jour aux mâles et de 10, de 30 et de 66 mg/kg/jour aux femelles. On a observé que la longévité des mâles a été écourtée à la dose de 200 mg/kg/jour, alors que celle des femelles l'a été aux doses ≥ 30 mg/kg/jour.

Chez les rates, une augmentation liée à la dose de la fréquence de l'hyperplasie des cellules de Sertoli dans les ovaires a été relevée à toutes les doses, et des tumeurs à cellules de Sertoli bénignes ont été observées à la dose de 66 mg/kg/jour. Des fibroadénomes des glandes mammaires ont été signalés à toutes les doses chez les rates. L'exposition à l'asciminib établie selon l'ASC chez les rates à la dose de 10 mg/kg/jour était généralement 0,7 ou 0,5 fois supérieure à celle observée chez l'être humain avec la dose de 40 mg 2 fois par jour ou de 80 mg 1 fois par jour, respectivement.

Chez les rats mâles, une augmentation des adénomes des cellules folliculaires thyroïdiennes a été observée à la dose de 200 mg/kg/jour. Une hausse liée à la dose des adénomes à cellules de Leydig dans les testicules a été relevée à toutes les doses chez les rats mâles. L'exposition à l'asciminib établie selon l'ASC chez les rats mâles à la dose de 20 mg/kg/jour était généralement 2 ou 1,4 fois supérieure à celle observée chez l'être humain à la dose de 40 mg 2 fois par jour ou de 80 mg 1 fois par jour, respectivement.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Lors des études sur le développement embryofœtal, des animaux en gestation ont reçu par voie orale des doses d'asciminib de 25, de 150 et de 600 mg/kg/jour chez le rat et de 15, de 50 et de 300 mg/kg/jour chez le lapin pendant l'organogenèse.

Chez le rat, la dose de 600 mg/kg/jour d'asciminib n'a pas été tolérée chez les mères; ce groupe a donc rapidement été supprimé. Aucune preuve de lien entre l'asciminib et la mort embryofœtale n'a été obtenue à des doses inférieures ou égales à 150 mg/kg/jour. Une augmentation proportionnelle à la dose du poids des fœtus a été observée aux doses de 25 et de 150 mg/kg/jour. Des altérations des voies urinaires et du squelette des fœtus (crâne, colonne vertébrale et côtes), indicatrices de modifications de leur vitesse de développement, ont été observées principalement à la dose de 150 mg/kg/jour. Une augmentation du taux de malformations (anasarque et malformations cardiaques) ainsi que quelques anomalies viscérales trahissant des effets indésirables sur le développement embryofœtal ont également été observées à la dose de 150 mg/kg/jour. La dose sans effet nocif observé (DSENO) était de 150 mg/kg/jour chez la mère et de 25 mg/kg/jour chez le fœtus. À la DSENO fœtale de 25 mg/kg/jour, l'exposition selon l'ASC était équivalente ou inférieure à celle obtenue chez les patients recevant 40 mg deux fois par jour ou 80 mg une fois par jour, respectivement.

Chez le lapin, la dose de 300 mg/kg/jour a entraîné de la morbidité dans le groupe de mères; ce groupe a donc rapidement été supprimé. Une augmentation de l'incidence de résorptions, indicatrices de mortalité embryofœtale, et une faible incidence de malformations cardiaques, indicatrices d'un effet tératogène, ont été observées à 50 mg/kg/jour. Aucun effet sur la croissance fœtale n'a été constaté. La DSENO était de 50 mg/kg/jour pour ce qui est des effets toxiques chez la mère, et de 15 mg/kg/jour chez le fœtus. À la DSENO fœtale de 15 mg/kg/jour, l'exposition selon l'ASC était équivalente ou inférieure à celle obtenue chez les patients recevant 40 mg deux fois par jour ou 80 mg une fois par jour, respectivement.

Lors d'une étude sur la fertilité des rats mâles et femelles, l'asciminib n'a pas nui à la reproduction. On a observé une légère diminution de la motilité du sperme et du nombre de spermatozoïdes à des doses de 200 mg/kg/jour, probablement à des expositions correspondant à une aire sous la courbe (ASC) 19 fois et 13 fois plus importante que celle obtenue chez les patients recevant 40 mg deux fois par jour ou 80 mg une fois par jour, respectivement. Bien qu'aucun effet sur les indices de fertilité et les taux de conception n'ait été noté, une diminution du nombre moyen d'embryons vivants a été observée à la dose de 200 mg/kg/jour; elle a été attribuée à une réduction du nombre d'implantations et à une augmentation du nombre de résorptions précoces.

Toxicologie particulière

Chez la souris, l'asciminib a entraîné des effets phototoxiques proportionnels à la dose, caractérisés par des signes cliniques (érythème) et des réactions inflammatoires locales aux ganglions lymphatiques, à partir de 200 mg/kg/jour. À la dose sans effet nocif observé (DSENO) de 60 mg/kg/jour, l'exposition plasmatique d'après la C_{max} était 15 fois ou 6 fois plus importante que l'exposition chez les patients recevant 40 mg deux fois par jour ou 80 mg une fois par jour, respectivement.

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrSCEMBLIX[MD]

Comprimés d'asciminib

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **SCEMBLIX[MD]**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **SCEMBLIX**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert SCEMBLIX :

SCEMBLIX est utilisé chez les adultes pour traiter la leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie positif (Ph+) en phase chronique. La LMC Ph+ est nouvellement détectée ou a déjà été traitée par des médicaments d'un type similaire appelés *inhibiteurs de la tyrosine kinase*.

Comment fonctionne SCEMBLIX :

SCEMBLIX inhibe l'action d'une protéine appelée *BCR-ABL1* qui se trouve dans les globules blancs anormaux, ce qui bloque la division et la croissance de ces derniers.

Les ingrédients de SCEMBLIX sont :

Ingrédient médicinal : asciminib (sous forme de chlorhydrate d'asciminib)

Ingrédients non médicinaux : alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, gomme xanthane, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, lécithine, oxyde de fer (jaune et rouge pour les comprimés pelliculés à 20 mg, et noir et rouge pour les comprimés pelliculés à 40 mg), stéarate de magnésium, talc.

SCEMBLIX se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Comprimés à 20 mg et à 40 mg

N'utilisez pas SCEMBLIX dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à l'asciminib ou à tout autre ingrédient de SCEMBLIX.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser SCEMBLIX, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous souffrez ou avez déjà souffert d'une douleur intense dans le haut du ventre (inflammation du pancréas, ou pancréatite);

- si vous avez ou avez déjà eu une infection par le virus de l'hépatite B, car il est possible que l'hépatite B soit réactivée pendant le traitement par SCEMBLIX. Votre professionnel de la santé vérifiera soigneusement si vous présentez des signes d'infection avant le début du traitement;
- si vous avez un problème de cœur, comme l'insuffisance cardiaque (incapacité du cœur à pomper le sang normalement);
- si vous avez un problème de rythme cardiaque, comme des battements cardiaques irréguliers ou un signal électrique anormal appelé *allongement de l'intervalle QT*;
- si vous prenez des médicaments qui pourraient avoir un effet indésirable sur le fonctionnement du cœur appelé *torsades de pointe*. Voir la section **Les produits suivants pourraient interagir avec SCEMBLIX** ci-dessous.

Autres mises en garde :

Femmes

Grossesse et contraception

- Si vous êtes enceinte, croyez l'être ou envisagez de le devenir, demandez conseil à votre professionnel de la santé avant de prendre SCEMBLIX. Il discutera avec vous des risques potentiels associés à la prise de SCEMBLIX pendant la grossesse ou l'allaitement.
- Vous ne devez pas tomber enceinte pendant votre traitement, car SCEMBLIX peut nuire à l'enfant à naître.
- Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant votre traitement par SCEMBLIX et pendant au moins 1 semaine après la prise de la dernière dose. Demandez à votre professionnel de la santé quelles sont les options en matière de méthodes contraceptives efficaces.
- **Femmes qui peuvent tomber enceintes :** vous devrez subir un test de grossesse avant de commencer un traitement par SCEMBLIX.
- Si vous tombez enceinte ou croyez l'être après avoir commencé votre traitement par SCEMBLIX, informez-en sans tarder votre professionnel de la santé.

Allaitement

- Vous ne devez PAS allaiter pendant le traitement par SCEMBLIX et pendant au moins 1 semaine après la prise de la dernière dose. On ne sait pas si SCEMBLIX passe dans le lait maternel.
- Consultez votre professionnel de la santé sur la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant le traitement par SCEMBLIX.

Hommes

Contraception

- Vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace (y compris une méthode barrière) durant le traitement par SCEMBLIX et pendant au moins 1 semaine après la prise de la dernière dose.
- Si votre partenaire tombe enceinte, informez-en sans tarder votre professionnel de la santé.

Fertilité

Le traitement par SCEMBLIX peut nuire à votre capacité de concevoir un enfant. Parlez à votre professionnel de la santé si vous avez des questions à ce sujet.

Suivis et tests effectués

Votre professionnel de la santé fera un suivi régulier de votre état afin de voir si le traitement est efficace.

Vous passerez des tests à intervalles réguliers pendant le traitement, y compris des analyses de sang. Ces tests et analyses permettront de faire le suivi des paramètres suivants :

- la quantité de cellules sanguines (globules blancs, globules rouges et plaquettes), toutes les 2 semaines au cours des 3 premiers mois de traitement, puis tous les mois au besoin;
- les taux d'enzymes pancréatiques (amylase et lipase), tous les mois ou au besoin, pour vérifier la fonction de votre pancréas;
- les taux d'électrolytes (potassium et magnésium);
- votre rythme cardiaque et votre pression (tension artérielle).

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec SCEMBLIX :

- médicaments utilisés pour traiter les convulsions, comme la carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne;
- médicaments contre la tuberculose, comme la rifampicine;
- itraconazole en solution orale, utilisé pour traiter les infections fongiques;
- médicaments utilisés pour soulager la douleur ou comme sédatif avant ou pendant une intervention médicale ou chirurgicale, comme l'alfentanil ou le fentanyl;
- médicaments utilisés pour traiter la migraine ou la démence, comme la dihydroergotamine ou l'ergotamine;
- médicaments qui pourraient avoir un effet indésirable sur l'activité électrique du cœur (torsades de pointe), comme le bépridil, la chloroquine, la clarithromycine, l'halofantrine, l'halopéridol, la méthadone, la moxifloxacine ou le pimozide;
- médicaments utilisés pour réduire la capacité du sang à coaguler, comme la warfarine ou le dabigatran;
- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension (haute pression) ou les problèmes cardiaques, comme la digoxine;
- millepertuis (*Hypericum perforatum*), une plante médicinale utilisée pour traiter la dépression et d'autres troubles;
- médicaments utilisés pour traiter une inflammation sévère de l'intestin ou une inflammation rhumatismale sévère ou articulaire douloureuse, tels que la sulfasalazine et la colchicine;
- médicaments utilisés pour traiter le cancer, le rhumatisme inflammatoire sévère touchant les articulations ou le psoriasis, tels que le méthotrexate;
- médicament utilisé pour réduire le taux sanguin de cholestérol, appelé *rosuvastatine*.

Si l'on vous prescrit un nouveau médicament à prendre pendant le traitement par SCEMBLIX, dites au professionnel de la santé que vous prenez SCEMBLIX.

Comment utiliser SCEMBLIX :

- Prenez SCEMBLIX exactement comme votre professionnel de la santé vous a dit de le faire. Ce dernier vous dira exactement combien de comprimés de SCEMBLIX prendre et comment les prendre. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.
- Avalez les comprimés SCEMBLIX entiers. Vous ne devez PAS les couper, les écraser ni les croquer.
- Ne prenez PAS SCEMBLIX avec de la nourriture. Prenez SCEMBLIX comme suit :
  - Au moins 2 heures après avoir mangé
  - Au moins 1 heure avant de manger
- Essayez de prendre SCEMBLIX à la même heure chaque jour; cela vous aidera à vous rappeler de le faire.
- Continuez à prendre SCEMBLIX tant et aussi longtemps que votre professionnel de la santé vous indiquera de le faire. Si vous avez des questions sur la durée de votre traitement par SCEMBLIX, adressez-vous à votre professionnel de la santé.
- SCEMBLIX doit être pris sur une longue période. Le traitement pourrait durer des mois, voire des années. Votre professionnel de la santé fera un suivi régulier de votre état afin de voir si le traitement est efficace.

Dose habituelle :

La dose quotidienne totale habituelle de SCEMBLIX est de 80 mg. Vous pouvez prendre votre dose quotidienne de l'une des deux façons suivantes :

- une fois par jour : 80 mg approximativement à la même heure chaque jour;
  OU
- deux fois par jour : 40 mg toutes les 12 heures.

Ne prenez PAS une dose supérieure à celle que vous a prescrite votre professionnel de la santé.

Selon la façon dont vous répondez au traitement par SCEMBLIX, votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire une dose plus faible ou vous demander d'interrompre temporairement ou de cesser définitivement le traitement. Ne modifiez pas la dose ou l'horaire de la prise de SCEMBLIX sans en parler d'abord à votre professionnel de la santé.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de SCEMBLIX, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1 844 POISON-X (1 844 764-7669), même en l'absence de signes ou de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous prenez SCEMBLIX une fois par jour

Si vous avez oublié de prendre SCEMBLIX et qu'il s'est écoulé plus de 12 heures depuis le moment où vous auriez dû le prendre, sautez la dose omise et prenez la dose suivante comme d'habitude.

Si vous prenez SCEMBLIX deux fois par jour

Si vous avez oublié de prendre SCEMBLIX et qu'il s'est écoulé plus de 6 heures depuis le moment où vous auriez dû le prendre, sautez la dose omise et prenez la dose suivante comme d'habitude.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de SCEMBLIX :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez SCEMBLIX. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Infections du nez et de la gorge (infection des voies respiratoires supérieures)
- Maux de tête
- Étourdissements
- Toux
- Vomissements
- Diarrhée
- Nausées
- Douleurs abdominales
- Constipation
- Démangeaisons
- Douleurs dans les muscles, les os, les articulations ou à la poitrine (douleurs musculosquelettiques)
- Douleur articulaire
- Fatigue
- Fièvre, toux, difficulté à respirer, respiration sifflante (signes d'infection des voies respiratoires inférieures)
- Grippe
- Perte d'appétit
- Vision trouble
- Yeux secs
- Palpitations
- Essoufflement, respiration laborieuse
- Enflure généralisée
- Fièvre

Résultats anormaux des analyses de sang
Pendant le traitement par SCEMBLIX, les résultats des analyses de sang peuvent être anormaux, ce qui peut renseigner votre professionnel de la santé sur le fonctionnement de vos organes. Par exemple :

- Taux élevés de gras/lipides (dyslipidémie)
- Taux élevés des enzymes lipase et amylase (pancréas)
- Taux élevés des enzymes transaminases (foie)
- Taux élevé de bilirubine (foie)
- Taux élevé de créatine phosphokinase (muscles)

Votre professionnel de la santé décidera quand il conviendra de réaliser des analyses sanguines et en interprétera les résultats. Si un effet secondaire s'aggrave passablement, dites-le à votre professionnel

de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent			
Hypertension (haute pression) **:** essoufflement, fatigue, étourdissements ou perte de conscience, douleur ou pression dans la poitrine, enflure des chevilles et des jambes, coloration bleutée des lèvres et de la peau, accélération du pouls ou palpitations cardiaques			√
Myélosuppression (réduction marquée de la production de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes par la moelle osseuse) **:** saignements, ecchymoses (bleus), frissons, fatigue, fièvre, infections, faiblesse, essoufflement ou autres signes d'infections fréquentes		√	
Éruption cutanée d'origine allergique, y compris urticaire : démangeaisons avec ou sans éruption cutanée, urticaire		√	
Fréquent			
Hypothyroïdie (diminution de l'activité de la glande thyroïde) **:** gain de poids, fatigue, perte des cheveux, faiblesse musculaire, sensation de froid, sécheresse de la peau, constipation, visage bouffi, règles abondantes ou irrégulières, enflure de la glande thyroïde		√	
Épanchement pleural (accumulation de liquide autour des poumons) **:** douleur à la poitrine, difficulté à respirer ou respiration douloureuse, toux			√
Pancréatite (inflammation du pancréas) **:** douleur dans le haut du ventre, fièvre, battements cardiaques			√

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
rapides, nausées, vomissements, abdomen sensible au toucher			
Peu fréquent			
Insuffisance cardiaque (incapacité du cœur à pomper le sang normalement) **:** essoufflement, fatigue et faiblesse, enflure des jambes, des chevilles et des pieds, toux, rétention liquidienne, perte d'appétit, nausées, battements cardiaques rapides ou irréguliers, diminution de la capacité à faire de l'exercice		√	
Neutropénie fébrile : fièvre (température corporelle de plus de 38 °C) associée à un faible taux de globules blancs			√
Hypersensibilité (réaction allergique) **:** fièvre, éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, enflure, essoufflement, respiration sifflante, écoulement nasal, yeux qui picotent, larmoiement		√	
Allongement de l'intervalle QT : battements de cœur irréguliers, changement dans l'activité électrique du cœur			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- SCEMBLIX ne doit pas être conservé à une température de plus de 25 °C.
- Conserver le médicament dans son emballage original pour le protéger de l'humidité.
- Ne pas prendre SCEMBLIX après la date de péremption inscrite sur la boîte.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants. Ne pas utiliser le produit si l'emballage est endommagé ou semble avoir été altéré.

Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin.

Pour en savoir plus sur SCEMBLIX :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html) et sur le site Web du fabricant (www.novartis.ca) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-363-8883.

Le présent feuillet a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision : 2026-11-03

SCEMBLIX est une marque déposée.