

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tibsovo 250 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 250 mg d'ivosidenib.

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque comprimé pelliculé contient du lactose monohydraté équivalent à 9,5 mg de lactose (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé bleu de forme ovale, de 18 mm de longueur environ, gravé « IVO » sur une face et « 250 » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tibsovo en association avec l'azacitidine est indiqué dans le traitement des patients adultes ayant une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec une mutation de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) R132, non éligibles à la chimiothérapie d'induction standard (voir rubrique 5.1).

Tibsovo en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes ayant un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec une mutation IDH1 R132 et précédemment traités avec au moins une ligne de traitement systémique (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré sous la supervision de médecins expérimentés dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Avant de prendre Tibsovo, la mutation de l'IDH1 R132 doit être confirmée au moyen d'un test diagnostique approprié.

Posologie

Leucémie aiguë myéloïde (LAM)

La dose recommandée est de 500 mg d'ivosidenib (2 comprimés de 250 mg) par voie orale une fois par jour.

Ivosidenib doit être commencé au jour 1 du cycle 1 en association avec l'azacitidine à 75 mg/m² de surface corporelle, par voie intraveineuse ou sous-cutanée, une fois par jour aux jours 1 à 7 de chaque cycle de 28 jours. Au premier cycle de traitement, l'azacitidine doit être administrée à 100% de la dose. Il est recommandé que les patients soient traités pendant un minimum de 6 cycles. Concernant la posologie et le mode d'administration de l'azacitidine, veuillez-vous référer à son information produit complète.

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à ce que le traitement ne soit plus toléré par le patient.

Cholangiocarcinome

La dose recommandée est de 500 mg d'ivosidenib (2 comprimés de 250 mg) par voie orale une fois par jour.

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à ce que le traitement ne soit plus toléré par le patient.

Oubli ou retard de la prise du traitement

Si une dose est oubliée ou n'est pas prise à l'heure habituelle, les comprimés doivent être pris dès que possible dans les 12 heures suivant la dose oubliée. Il ne faut pas prendre deux doses en moins de 12 heures. Les comprimés doivent être pris comme d'habitude le jour suivant.

Si une dose est vomie, aucun comprimé ne doit être pris en remplacement. Les comprimés doivent être pris comme d'habitude le jour suivant.

Précautions à prendre avant l'administration et surveillance

Un électrocardiogramme (ECG) doit être réalisé avant l'instauration du traitement. L'intervalle QT corrigé (QTc) de la fréquence cardiaque doit être inférieur à 450 ms avant l'initiation du traitement et en cas d'intervalle QT anormal, le bénéfice/risque de l'initiation d'ivosidenib doit être attentivement réévalué par le prescripteur. En cas de prolongation de l'intervalle QTc entre 480 ms et 500 ms, l'initiation du traitement par ivosidenib doit rester exceptionnelle et faire l'objet d'une surveillance rapprochée.

Un ECG doit être réalisé avant l'initiation du traitement, au moins une fois par semaine pendant les trois premières semaines de traitement puis mensuellement par la suite si l'intervalle QTc reste ≤ 480 ms. Les anomalies de l'intervalle QTc doivent être prises en charge rapidement (voir Tableau 1 et rubrique 4.4). En cas de symptomatologie évocatrice, un ECG doit être réalisé si cliniquement indiqué.

L'administration concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc ou d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 peut accroître le risque d'allongement de l'intervalle QTc et doit être évitée dans la mesure du possible pendant le traitement par Tibsovo. Les patients doivent être traités avec prudence et surveillés étroitement afin de détecter tout allongement de l'intervalle QTc s'il n'est pas possible d'utiliser une alternative appropriée. Un ECG doit être réalisé avant la co-administration, puis chaque semaine pendant au moins 3 semaines et si le tableau clinique le justifie (voir ci-dessous et rubriques 4.4, 4.5 et 4.8).

La numération formule sanguine complète et la biochimie sanguine doivent être évaluées avant l'initiation du traitement par Tibsovo, au moins une fois par semaine pendant le 1^{er} mois de traitement, une fois toutes les deux semaines pendant le 2^{ème} mois de traitement et à chaque consultation médicale pendant le traitement si cliniquement indiqué.

Modification de la dose en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4

Si la prise d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 ne peut être évitée, la dose recommandée d'ivosidenib doit être réduite à 250 mg (1 comprimé de 250 mg) une fois par jour. Si l'inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A4 est arrêté, la dose d'ivosidenib doit être augmentée à 500 mg après au moins 5 demi-vies de l'inhibiteur du CYP3A4 (voir ci-dessus et rubriques 4.4 et 4.5).

Modifications de la posologie et recommandations de prise en charge des effets indésirables

Tableau 1 – Recommandations de modification de la posologie en cas d'effets indésirables

Effet indésirable	Mesure recommandée
Syndrome de différenciation (voir rubriques 4.4 et 4.8)	<ul style="list-style-type: none">• En cas de suspicion d'un syndrome de différenciation, administrer des corticoïdes systémiques pendant au moins 3 jours et ne les diminuer qu'après résolution des symptômes. Un arrêt prématuré pourrait entraîner une réapparition des symptômes.• Procéder à une surveillance hémodynamique jusqu'à résolution des symptômes et pendant au moins 3 jours.• Interrompre Tibsovo si des signes/symptômes sévères persistent pendant plus de 48 heures après l'instauration de corticoïdes systémiques.• Reprendre le traitement à la dose de 500 mg d'ivosidenib une fois par jour lorsque les signes/symptômes sont de sévérité modérée ou moindre et que l'état clinique s'améliore.
Leucocytose (nombre de globules blancs > 25 x 10 ⁹ /L ou augmentation absolue du nombre de globules blancs totaux > 15 x 10 ⁹ /L par rapport à la valeur initiale, voir rubriques 4.4 et 4.8)	<ul style="list-style-type: none">• Instaurer un traitement par hydroxycarbamide selon le protocole de traitement standard et une leucaphérèse si cliniquement indiqué.• Diminuer l'hydroxycarbamide uniquement après amélioration ou résolution de la leucocytose. Un arrêt prématuré pourrait entraîner une réapparition.• Interrompre Tibsovo si la leucocytose ne s'améliore pas après l'instauration de l'hydroxycarbamide.• Reprendre le traitement à 500 mg d'ivosidenib une fois par jour lorsque la leucocytose est résolue.
Allongement de l'intervalle QTc supérieur à 480 ms et jusqu'à 500 ms (Grade 2, voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8)	<ul style="list-style-type: none">• Surveiller et supplémenter les taux d'électrolytes si cliniquement indiqué.• Evaluer et adapter les médicaments concomitants connus pour allonger l'intervalle QTc (voir rubrique 4.5).• Interrompre Tibsovo jusqu'à ce que l'intervalle QTc redevienne ≤ 480 ms.• Reprendre le traitement à 500 mg d'ivosidenib une fois par jour après le retour de l'intervalle QTc à ≤ 480 ms.• Surveiller les ECG au moins une fois par semaine pendant 3 semaines puis si cliniquement indiqué après le retour de l'intervalle QTc à ≤ 480 ms.

<p>Allongement de l'intervalle QTc > 500 ms (Grade 3, voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Surveiller et supplémenter les taux d'électrolytes si cliniquement indiqué. • Evaluer et adapter les médicaments concomitants connus pour allonger l'intervalle QTc (voir rubrique 4.5). • Interrompre Tibsovo et surveiller l'ECG toutes les 24 heures jusqu'à ce que l'intervalle QTc revienne soit à 30 ms au plus de la valeur initiale ou soit ≤ 480 ms. • En cas d'allongement de l'intervalle QTc > 550 ms, en complément de l'interruption d'ivosidenib déjà programmée, envisager de placer le patient sous une surveillance ECG continue jusqu'à ce que le QTc revienne à des valeurs < 500 ms. • Reprendre le traitement à 250 mg d'ivosidenib une fois par jour après que l'intervalle QTc soit revenu à 30 ms au plus de la valeur initiale ou soit ≤ 480 ms. • Surveiller les ECG au moins une fois par semaine pendant trois semaines puis si cliniquement indiqué après que l'intervalle QTc soit revenu à 30 ms au plus de la valeur initiale ou soit ≤ 480 ms. • Si une autre étiologie de l'allongement de l'intervalle QTc est identifiée, la dose peut être augmentée à 500 mg d'ivosidenib une fois par jour.
<p>Allongement de l'intervalle QTc avec des signes/symptômes d'arythmie ventriculaire menaçant le pronostic vital (Grade 4, voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement le traitement.
<p>Autres effets indésirables de grade 3 ou plus</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre Tibsovo jusqu'à ce que la toxicité revienne à un grade 1 ou inférieur, ou à la valeur initiale, puis reprendre à 500 mg/jour (toxicité de grade 3) ou à 250 mg/jour (toxicité de grade 4). • Si une toxicité de grade 3 réapparaît (une deuxième fois), réduire la dose de Tibsovo à 250 mg/jour jusqu'à disparition de la toxicité, puis reprendre à 500 mg/jour. • Si une toxicité de grade 3 réapparaît (une troisième fois), ou si une toxicité de grade 4 réapparaît, arrêter Tibsovo.

Le grade 1 est léger, le grade 2 est modéré, le grade 3 est sévère, le grade 4 met en jeu le pronostic vital

Populations spécifiques

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est requis pour les patients âgés (≥ 65 ans, voir rubriques 4.8 et 5.2). Aucune donnée n'est disponible chez les patients âgés de 85 ans ou plus.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ($60 \leq$ débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 90 ml/min/1,73 m²) ou modérée ($30 \leq$ DFGe < 60 ml/min/1,73 m²). Aucune recommandation posologique n'a été établie pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73 m²). Tibsovo doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et cette population de patients doit être étroitement surveillée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). Aucune recommandation posologique n'a été établie pour les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (classes B et C de Child-Pugh). Tibsovo doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère et cette population de patients doit être étroitement surveillée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être pris une fois par jour à peu près à la même heure chaque jour. Les patients ne doivent pas manger dans les 2 heures qui précèdent et dans l'heure qui suit la prise des comprimés (voir rubrique 5.2). Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau.

Le patient doit être informé qu'il faut éviter de consommer du pamplemousse ou du jus de pamplemousse pendant le traitement (voir rubrique 4.5). Le patient doit être également informé qu'il ne faut pas avaler le dessicant en gel de silice présent dans le flacon des comprimés (voir rubrique 6.5).

4.3 Contre-indications

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

Administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 ou de dabigatran (voir rubrique 4.5).

Syndrome du QT long congénital.

Antécédent familial de mort subite ou d'arythmie ventriculaire polymorphe.

Intervalle QT/QTc > 500 ms, quelle que soit la méthode de correction (voir rubriques 4.2 et 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Syndrome de différenciation chez les patients ayant une leucémie aiguë myéloïde

Des cas de syndrome de différenciation ont été observés avec le traitement par ivosidenib (voir rubrique 4.8). Le syndrome de différenciation peut mettre le pronostic vital en jeu ou être fatal en l'absence de traitement (voir ci-dessous et rubrique 4.2). Le syndrome de différenciation est associé à une prolifération et une différenciation rapides des cellules myéloïdes. Les symptômes comprennent : leucocytose non-infectieuse, œdème périphérique, fièvre, dyspnée, épanchement pleural, hypotension,

hypoxie, œdème pulmonaire, pneumopathie inflammatoire, épanchement péricardique, rash, surcharge liquidienne, syndrome de lyse tumorale et créatinine augmentée. Les patients doivent être informés des signes et symptômes du syndrome de différenciation, de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin si ceux-ci se manifestent et de la nécessité de garder en permanence la carte d'alerte du patient sur soi.

En cas de suspicion d'un syndrome de différenciation, administrer des corticoïdes par voie systémique et instaurer une surveillance hémodynamique jusqu'à résolution des symptômes et pendant au moins 3 jours.

Si une leucocytose est observée, initier un traitement par hydroxycarbamide selon le protocole de traitement standard et procéder à une leucaphérèse si cliniquement indiqué (voir rubrique 4.5).

Ne réduire les corticoïdes et l'hydroxycarbamide qu'après la résolution des symptômes. Les symptômes du syndrome de différenciation peuvent réapparaître en cas d'arrêt prématuré du traitement par corticoïde et/ou hydroxycarbamide. Interrompre le traitement par Tibsovo si des signes/symptômes sévères persistent pendant plus de 48 heures après l'instauration des corticoïdes par voie systémique et reprendre le traitement par ivosidenib à la dose de 500 mg une fois par jour lorsque les signes/symptômes sont de sévérité modérée ou moindre et que l'état clinique du patient s'améliore.

Allongement de l'intervalle QTc

Des cas d'allongement de l'intervalle QTc ont été observés avec le traitement par ivosidenib (voir rubrique 4.8).

Un ECG doit être réalisé avant l'instauration du traitement, au moins une fois par semaine pendant les trois premières semaines de traitement puis mensuellement par la suite si l'intervalle QTc reste ≤ 480 ms (voir rubrique 4.2). Toute anomalie de l'intervalle QTc doit être prise en charge rapidement (voir rubrique 4.2). En cas de symptomatologie évocatrice, un ECG doit être réalisé si cliniquement indiqué. En cas de vomissements et/ou diarrhée sévères, une évaluation des anomalies électrolytiques sériques, en particulier l'hypokaliémie et le magnésium doit être effectuée.

Les patients doivent être informés du risque d'allongement de l'intervalle QT, des signes et symptômes associés (palpitation, sensation vertigineuse, syncope voire arrêt cardiaque) et de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin si ceux-ci apparaissent.

L'administration concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc ou d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 peut augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QTc et doit être évitée dans la mesure du possible pendant le traitement par Tibsovo. Les patients doivent être traités avec prudence et surveillés étroitement afin de détecter tout allongement de l'intervalle QTc s'il n'est pas possible d'utiliser une alternative appropriée. Un ECG doit être réalisé avant la co-administration, puis chaque semaine pendant au moins 3 semaines et si le tableau clinique le justifie. La posologie recommandée d'ivosidenib doit être réduite à 250 mg une fois par jour si la prise d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 ne peut être évitée (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Si l'administration de furosémide (un substrat de l'OAT3) est cliniquement justifiée pour traiter les signes/symptômes d'un syndrome de différenciation, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout déséquilibre électrolytique et tout allongement de l'intervalle QTc.

Les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive ou des anomalies électrolytiques doivent être étroitement surveillés, avec un suivi régulier des ECG et des taux d'électrolytes, au cours de leur traitement par ivosidenib.

Le traitement par Tibsovo doit être définitivement arrêté si le patient développe un allongement de l'intervalle QTc avec des signes ou des symptômes d'arythmie menaçant le pronostic vital (voir rubrique 4.2).

Ivosidenib doit être utilisé avec prudence chez les patients dont le taux d'albumine est inférieur à la normale ou qui sont en insuffisance pondérale.

Insuffisance rénale sévère

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'ivosidenib n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73 m²). Tibsovo doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et cette population de patients doit être étroitement surveillée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance hépatique

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'ivosidenib n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (classes B et C de Child-Pugh). Tibsovo doit être utilisé avec prudence chez le patient présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère et cette population de patients doit être étroitement surveillée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Tibsovo doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) (voir rubrique 4.8).

Substrats du CYP3A4

Ivosidenib est un inducteur du CYP3A4 et il peut donc diminuer l'exposition systémique aux substrats du CYP3A4.

Les patients doivent être surveillés pour détecter une perte d'efficacité de l'antifongique si l'utilisation d'itraconazole ou de kétoconazole ne peut être évitée (voir rubrique 4.5).

Femmes en âge de procréer / contraception

Les femmes en âge de procréer doivent faire un test de grossesse avant de commencer le traitement par Tibsovo et doivent éviter de débiter une grossesse pendant le traitement (voir rubrique 4.6).

Les femmes en âge de procréer et les hommes ayant des partenaires en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Tibsovo et pendant au moins 1 mois après l'administration de la dernière dose.

Ivosidenib peut diminuer la concentration systémique des contraceptifs hormonaux et, par conséquent, il est recommandé d'utiliser de façon concomitante une méthode de contraception de type barrière (voir rubriques 4.5 et 4.6).

Intolérance au lactose

Tibsovo contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose doivent éviter de prendre ce médicament.

Teneur en sodium

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

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

Effet des autres médicaments sur ivosidenib

Inducteurs puissants du CYP3A4

Ivosidenib est un substrat du CYP3A4. L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, millepertuis [*Hypericum perforatum*]) est susceptible de diminuer la concentration plasmatique d'ivosidenib et est contre-indiquée pendant le traitement par Tibsovo (voir rubrique 4.3). Aucune étude clinique évaluant la pharmacocinétique d'ivosidenib en présence d'un inducteur du CYP3A4 n'a été réalisée.

Inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4

Chez des sujets sains, l'administration d'une dose unique de 250 mg d'ivosidenib et de 200 mg d'itraconazole une fois par jour pendant 18 jours a augmenté l'aire sous la courbe (ASC) d'ivosidenib de 169 % (IC à 90 % : [145-195]) sans modification de la C_{max} . L'administration concomitante d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 fait augmenter la concentration plasmatique d'ivosidenib. Cela peut accroître le risque d'allongement de l'intervalle QTc et il faut donc, dans la mesure du possible, envisager des alternatives appropriées autres que des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 pendant le traitement par Tibsovo. Les patients doivent être traités avec prudence et surveillés étroitement afin de détecter tout allongement de l'intervalle QTc si une alternative appropriée ne peut être utilisée. Si la prise d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 ne peut être évitée, la dose recommandée d'ivosidenib doit être réduite à 250 mg une fois par jour (voir rubriques 4.2 et 4.4).

- Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 comprennent : aprépitant, ciclosporine, diltiazem, érythromycine, fluconazole, pamplemousse et jus de pamplemousse, isavuconazole, vérapamil.
- Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 comprennent : clarithromycine, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, ritonavir, voriconazole.

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc

L'administration concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (p. ex., antiarythmiques, fluoroquinolones, antagonistes des récepteurs 5HT₃, antifongiques triazolés) peut accroître le risque d'allongement de l'intervalle QTc et doit être évitée dans la mesure du possible pendant le traitement par Tibsovo. Les patients doivent être traités avec prudence et surveillés étroitement afin de détecter tout allongement de l'intervalle QTc si une alternative appropriée ne peut être utilisée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Effet d'ivosidenib sur d'autres médicaments

Interactions avec les transporteurs

Ivosidenib inhibe la P-gp et a le potentiel d'induire la P-gp. Par conséquent, il peut modifier l'exposition systémique aux principes actifs qui sont principalement transportés par la P-gp (p. ex., dabigatran).

L'administration concomitante de dabigatran est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Ivosidenib inhibe OAT3, le polypeptide 1B1 transporteur d'anions organiques (OATP1B1), le polypeptide 1B3 transporteur d'anions organiques (OATP1B3). Il peut de ce fait augmenter l'exposition systémique aux substrats de l'OAT3 ou de l'OATP1B1/1B3. L'administration concomitante de substrats de l'OAT3 (e.g. benzylpénicilline, furosémide) ou de substrats sensibles de l'OATP1B1/1B3 (e.g. atorvastatine, pravastatine, rosuvastatine) doit être évitée autant que possible durant le traitement par Tibsovo (voir rubrique 5.2). Les patients doivent être traités avec prudence si l'utilisation d'une alternative appropriée n'est pas possible. Si l'administration de furosémide est

cliniquement justifiée pour traiter les signes/symptômes d'un syndrome de différenciation, les patients devront faire l'objet d'une surveillance étroite du risque de déséquilibre électrolytique et d'allongement de l'intervalle QTc.

Induction enzymatique

Enzymes du cytochrome P450 (CYP)

Ivosidenib induit le CYP3A4, le CYP2B6, le CYP2C8, le CYP2C9 et pourrait induire le CYP2C19. Par conséquent, il pourrait diminuer l'exposition systémique aux substrats de ces enzymes. Des alternatives appropriées qui ne sont pas des substrats du CYP3A4, du CYP2B6, du CYP2C8 ou du CYP2C9 avec un index thérapeutique étroit, ou des substrats du CYP2C19 doivent être envisagées pendant le traitement par Tibsovo. Si la prise de ces médicaments ne peut être évitée, les patients doivent être surveillés afin de détecter une quelconque perte d'efficacité du substrat (voir rubrique 5.2).

- Les substrats du CYP3A4 avec un index thérapeutique étroit comprennent : alfentanil, ciclosporine, évérolimus, fentanyl, pimozone, quinidine, sirolimus, tacrolimus.
- Les substrats du CYP2B6 avec un index thérapeutique étroit comprennent : cyclophosphamide, ifosfamide, méthadone.
- Les substrats du CYP2C8 avec un index thérapeutique étroit comprennent : paclitaxel, pioglitazone, répaglinide.
- Les substrats du CYP2C9 avec un index thérapeutique étroit comprennent : phénytoïne, warfarine.
- Les substrats du CYP2C19 comprennent : oméprazole.

Itraconazole ou kétoconazole ne doivent pas être utilisés de façon concomitante avec Tibsovo en raison d'une perte attendue d'efficacité antifongique.

Ivosidenib peut diminuer la concentration systémique des contraceptifs hormonaux et, par conséquent, il est recommandé d'utiliser de façon concomitante une méthode de contraception de type barrière jusqu'à au moins 1 mois après la dernière dose (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Uridine diphospho-glucuronosyltransférases (UGT)

Ivosidenib a le potentiel d'induire les UGT et il peut, par conséquent, réduire l'exposition systémique aux substrats de ces enzymes (p. ex., lamotrigine, raltégravir). Des alternatives appropriées qui ne sont pas des substrats des UGT doivent être envisagées au cours du traitement par Tibsovo. Si la prise de ces médicaments ne peut être évitée, les patients doivent être surveillés afin de détecter une quelconque perte d'efficacité du substrat des UGT (voir rubrique 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent faire un test de grossesse avant de commencer le traitement par Tibsovo et doivent éviter de débiter une grossesse pendant le traitement (voir rubrique 4.4).

Les femmes en âge de procréer et les hommes ayant des partenaires en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Tibsovo et pendant au moins 1 mois après l'administration de la dernière dose.

Ivosidenib peut diminuer la concentration systémique des contraceptifs hormonaux et, par conséquent, il est recommandé d'utiliser de façon concomitante une autre méthode de contraception de type barrière (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Grossesse

Il n'existe aucune donnée pertinente sur la prise d'ivosidenib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Tibsovo n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace. La patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus s'il est administré pendant la grossesse ou si une patiente (ou la partenaire d'un patient masculin traité) débute une grossesse pendant le traitement et jusqu'à un mois après l'administration de la dernière dose.

Allaitement

On ne sait pas si ivosidenib et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Aucune étude n'a été menée chez l'animal pour évaluer l'excrétion d'ivosidenib et de ses métabolites dans le lait. Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu.

L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Tibsovo et pendant au moins 1 mois après l'administration de la dernière dose.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur l'effet d'ivosidenib sur la fertilité chez l'humain. Aucune étude de fertilité n'a été menée chez l'animal pour évaluer l'effet de l'ivosidenib. Des effets indésirables sur les organes reproducteurs ont été observés dans une étude de toxicité à doses répétées de 28 jours (voir rubrique 5.3). La pertinence clinique de ces effets est inconnue.

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

Ivosidenib a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une fatigue et une sensation vertigineuse ont été observées chez certains patients prenant ivosidenib (voir rubrique 4.8) et doivent être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude d'un patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée en association avec l'azacitidine

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents ont été vomissements (40%), neutropénie (31%), thrombopénie (28%), allongement de l'intervalle QT à l'ECG (21%), insomnie (19%).

Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été syndrome de différenciation (8%) et thrombopénie (3%).

Chez les patients traités par ivosidenib en association avec l'azacitidine, la fréquence d'arrêt du traitement par ivosidenib en raison d'effets indésirables a été de 6%. Les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient allongement de l'intervalle QT à l'ECG (1%), insomnie (1%), neutropénie (1%) et thrombopénie (1%).

La fréquence des interruptions de traitement par ivosidenib en raison d'effets indésirables a été de 35%. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à une interruption de traitement ont été neutropénie (24%), allongement de l'intervalle QT à l'ECG (7%), thrombopénie (7%), leucopénie (4%) et syndrome de différenciation (3%).

La fréquence des diminutions de la posologie d'ivosidenib en raison d'effets indésirables a été de 19%.

Les effets indésirables ayant conduit à une diminution de la posologie ont été allongement de l'intervalle QT à l'ECG (10%), neutropénie (8%) et thrombopénie (1%).

Tableau des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables sont basées sur l'étude AG120-C-009 qui a inclus 72 patients ayant une LAM nouvellement diagnostiquée, randomisés et traités par ivosidenib (500 mg par jour) en association avec l'azacitidine. La durée médiane du traitement par Tibsovo a été de 8 mois (intervalle de 0,1 à 40,0 mois). Les fréquences des effets indésirables sont basées sur les fréquences des événements indésirables toutes causes confondues, pour lesquels une proportion de ces événements peut avoir d'autres causes qu'ivosidenib, comme la maladie, d'autres médicaments ou des causes non reliées.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 – Effets indésirables rapportés chez les patients ayant une LAM nouvellement diagnostiquée et traités par ivosidenib en association avec l'azacitidine dans l'étude clinique AG120-C-009 (N=72)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Syndrome de différenciation, Leucocytose, Thrombopénie, Neutropénie
	Fréquent	Leucopénie
Affections psychiatriques	Très fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalée, Sensation vertigineuse
	Fréquent	Neuropathie périphérique
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Vomissement ¹
	Fréquent	Douleur oropharyngée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Extrémités douloureuses, Arthralgie, Dorsalgie
Investigations	Très fréquent	Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (ECG)

¹ Terme regroupant vomissement et effort de vomissement.

Cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique préalablement traité,

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents ont été : fatigue (43 %), nausées (42 %), douleur abdominale (35 %), diarrhée (35 %), appétit diminué (24 %), ascite (23 %), vomissements (23 %), anémie (19 %) et rash (15 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été : ascite (2 %), hyperbilirubinémie (2 %) et ictère cholestatique (2 %).

Chez les patients traités par ivosidenib, la fréquence d'arrêt du traitement en raison d'effets

indésirables a été de 2 %. Les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été l'ascite (1 %) et l'hyperbilirubinémie (1 %).

La fréquence d'interruption d'ivosidenib en raison d'effets indésirables a été de 16 %. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à une interruption du traitement ont été : hyperbilirubinémie (3 %), alanine aminotransférase augmentée (3 %), aspartate aminotransférase augmentée (3 %), ascite (2 %) et fatigue (2 %).

La fréquence des diminutions de la posologie d'ivosidenib en raison d'effets indésirables a été de 4 %. Les effets indésirables ayant entraîné une diminution de la posologie ont été un allongement de l'intervalle QT à l'ECG (3 %) et une neuropathie périphérique (1 %).

Tableau des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables sont basées sur l'étude AG120-C-005 qui a inclus 123 patients ayant un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique préalablement traité, randomisés et traités par 500 mg d'ivosidenib une fois par jour. La durée médiane du traitement par Tibsovo a été de 2,8 mois (intervalle de 0,1 à 45,1 mois ; moyenne (écart type [ET]) 6,7 [8,2] mois).

Les fréquences des effets indésirables sont basées sur les fréquences des événements indésirables toutes causes confondues pour lesquels une proportion des événements indésirables peut avoir d'autres causes qu'ivosidenib, comme la maladie, d'autres médicaments ou des causes non reliées.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 3 – Effets indésirables observés chez des patients ayant un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique traités par ivosidenib dans l'essai clinique AG120-C-005 (N = 123)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Appétit diminué
Affections du système nerveux	Très fréquent	Neuropathie périphérique Céphalée
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Ascite Diarrhée Vomissement Nausée Douleur abdominale
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Ictère cholestatique Hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Rash ¹
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue
	Fréquent	Chute
Investigations	Très fréquent	Aspartate aminotransférase augmentée Bilirubine sanguine augmentée
	Fréquent	Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme Alanine aminotransférase augmentée Globules blancs diminués Numération plaquettaire diminuée

¹ Terme regroupant rash, rash maculo-papuleux, érythème, rash maculeux, dermatite exfoliatrice généralisée, éruption d'origine médicamenteuse et hypersensibilité médicamenteuse

Description de certains effets indésirables

Syndrome de différenciation chez les patients ayant une leucémie aiguë myéloïde (voir rubriques 4.2 et 4.4)

Dans l'essai AG120-C-009, parmi les 72 patients ayant une LAM nouvellement diagnostiquée et traités par Tibsovo en association à l'azacitidine, 14 % ont présenté un syndrome de différenciation. Aucun patient n'a arrêté son traitement par ivosidenib en raison d'un syndrome de différenciation et l'interruption du traitement pour la prise en charge des signes/symptômes n'a été nécessaire que pour une minorité de patients (3 %). Parmi les 10 patients ayant eu un syndrome de différenciation, tous se sont rétablis après traitement ou après l'interruption de Tibsovo. Le délai médian d'apparition du syndrome de différenciation était de 20 jours. Le syndrome de différenciation est apparu dès le 3^{ème} jour et jusqu'à 46 jours après l'initiation du traitement par ivosidenib en association.

Allongement de l'intervalle QTc (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5)

Dans l'essai AG120-C-009, un allongement de l'intervalle QT à l'ECG a été observé chez 21 % des 72 patients ayant une LAM nouvellement diagnostiquée et traités par ivosidenib en association à l'azacitidine ; 11 % ont eu des réactions de grade 3 ou plus. D'après l'analyse des ECG, 15 % des patients traités avec ivosidenib en association à l'azacitidine, qui ont fait l'objet d'au moins une

évaluation ECG après le début de l'essai, ont présenté un intervalle QTc > 500 ms, 24 % ont présenté un allongement de l'intervalle QTc > 60 ms par rapport à la valeur initiale. Un pourcent (1%) des patients a arrêté le traitement par ivosidenib en raison d'un allongement de l'intervalle QT à l'ECG, une interruption et une diminution de la posologie ont été nécessaires respectivement chez 7 % et 10 % des patients. Le délai médian de survenue d'un allongement de l'intervalle QT chez les patients traités par ivosidenib a été de 29 jours. L'allongement de l'intervalle QT à l'ECG est survenu dès le premier jour et jusqu'à 18 mois après le début du traitement.

Dans l'essai AG120-C-005, un allongement de l'intervalle QT à l'ECG a été observée chez 10 % des 123 patients ayant un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique traités par ivosidenib en monothérapie ; 2 % ont présenté des réactions de grade 3 ou plus. D'après l'analyse des ECG, 2 % des patients ont présenté un intervalle QTc > 500 ms et 5 % un allongement du QTc initial > 60 ms par rapport à la valeur initiale. Une diminution de la posologie du traitement pour prendre en charge les signes/symptômes a été nécessaire pour 3 % des patients. Le délai médian de survenue d'un allongement de l'intervalle QT chez les patients traités par ivosidenib en monothérapie a été de 28 jours. L'allongement de l'intervalle QT à l'ECG est survenu dès le premier jour et jusqu'à 23 mois après l'initiation du traitement.

Populations spécifiques

Insuffisance hépatique

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'ivosidenib n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (classes B et C de Child-Pugh). Une tendance à une incidence plus élevée d'effets indésirables a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Classe A de Child-Plugh) (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, la toxicité est susceptible de se manifester par une exacerbation des effets indésirables associés à l'ivosidenib (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être étroitement surveillés et bénéficier de soins de support appropriés (voir rubriques 4.2 et 4.4). Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage avec ivosidenib.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antinéoplasiques, autres antinéoplasiques
Code ATC: L01XX62

Mécanisme d'action

Ivosidenib est un inhibiteur de la forme mutée de l'enzyme IDH1. L'enzyme IDH1 mutée convertit l'alpha-cétoglutarate (α -CG) en 2-hydroxyglutarate (2-HG) qui bloque la différenciation cellulaire et favorise la tumorigenèse dans les tumeurs malignes hématologiques et non hématologiques. Le mécanisme d'action d'ivosidenib au-delà de sa capacité à réduire le 2-HG et à restaurer la différenciation cellulaire n'est pas complètement élucidé dans toutes les indications.

Effets pharmacodynamiques

Chez des patients ayant des hémopathies malignes ou un cholangiocarcinome avec mutation IDH1, des doses répétées d'ivosidenib de 500 mg/jour ont permis de réduire la concentration plasmatique de 2-HG à des taux proches de ceux observés chez le sujet sain. Dans la moelle osseuse des patients ayant des hémopathies malignes et dans la biopsie tumorale de patients ayant un cholangiocarcinome, la réduction moyenne (coefficient de variation en pourcentage [CV%]) de la concentration de 2-HG ont été de 93,1% (11,1%) et de 82,2 % (32,4 %) respectivement.

L'analyse de 173 patients ayant une LAM et ayant reçu 500 mg d'ivosidenib une fois par jour, en utilisant un modèle concentration-QTc, a prédit un allongement de l'intervalle QTc dépendant de la concentration en ivosidenib d'environ 17,2 ms (IC à 90 % [14,7-19,7]) à la C_{max} à l'état d'équilibre. L'analyse de 101 patients ayant un cholangiocarcinome et ayant reçu 500 mg d'ivosidenib une fois par jour a montré un allongement de l'intervalle QTc dépendant de la concentration d'environ 17,2 ms (IC à 90 % [14,3-20,2]) à la C_{max} à l'état d'équilibre après l'administration d'une dose quotidienne de 500 mg (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Efficacité et sécurité cliniques

Leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée en association avec l'azacitidine

L'efficacité et la sécurité d'emploi de Tibsovo ont été évaluées dans une étude clinique multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlé par placebo (étude AG120-C-009) chez 146 patients adultes ayant une LAM non précédemment traitée et présentant une mutation de l'IDH1, et non éligibles à une chimiothérapie d'induction intensive sur la base d'au moins un des critères suivants : âge de 75 ans ou plus, statut de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 2, maladie cardiaque ou pulmonaire sévère, insuffisance hépatique avec bilirubine > 1,5 fois la limite supérieure de la normale, clairance de la créatinine < 45 ml/min, ou autre comorbidité. Une analyse centralisée des mutations génétiques pour confirmer la présence de mutation de l'IDH1 a été réalisée pour tous les patients à partir des échantillons de moelle osseuse et/ou de sang périphérique à l'aide du test Abbott RealTime™ IDH1. Les patients ont été randomisés pour recevoir Tibsovo 500 mg ou le placebo correspondant par voie orale une fois par jour avec de l'azacitidine 75 mg/m²/jour par voie sous-cutanée ou intraveineuse pendant 1 semaine toutes les 4 semaines jusqu'à la fin de l'étude, la progression de la maladie ou une toxicité inacceptable.

L'âge médian des patients traités par Tibsovo a été de 76 ans (intervalle : 58 à 84) ; 58 % étaient des hommes ; 21 % étaient asiatiques, 17 % étaient blancs et cela n'était pas précisé pour 61 % ; l'indice de performance ECOG était de 0 pour 19 % des patients, de 1 pour 44 % et de 2 pour 36 %. 75% des patients présentaient une LAM de novo. Dans l'ensemble, les patients présentaient un risque cytogénétique documenté favorable (4 %), intermédiaire (67 %) ou défavorable/autre (26 %), évalué par les investigateurs selon les directives de pratique clinique en oncologie du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (2017).

L'efficacité a été évaluée sur le critère principal de la survie sans événement (SSE), mesurée à partir de la date de randomisation jusqu'à l'échec du traitement, la rechute après rémission ou le décès toutes causes. L'échec du traitement était défini par la non-obtention d'une rémission complète (RC) à la Semaine 24. La survie globale (SG), le taux de RC, la RC + la RC avec récupération hématologique partielle (RC + RCh) et le taux de réponse objective (TRO) étaient les critères secondaires hiérarchisés d'évaluation de l'efficacité. (Tableau 4 et Figure 1).

Tableau 4 – Résultats d’efficacité chez les patients ayant une LAM nouvellement diagnostiquée en association avec de l’azacitidine

Critère d’évaluation	Ivosidenib (500 mg/ jour) + azacitidine N = 72	Placebo + azacitidine N = 74
SSE, n (%)	46 (63,9)	62 (83,8)
Échec du traitement	42 (58,3)	59 (79,7)
Rechute	3 (4,2)	2 (2,7)
Décès	1 (1,4)	1 (1,4)
Hazard ratio ¹ (IC à 95 %)	0,33 [0,16-0,69]	
SG, n (%)	28 (38,9)	46 (62,2)
SG médiane (IC à 95 %), mois	24,0 [11,3-34,1]	7,9 [4,1-11,3]
Hazard ratio ¹ (IC à 95 %)	0,44 [0,27-0,73]	
RC, n (%)	34 (47,2)	11 (14,9)
IC à 95 % ²	[35,3-59,3]	[7,7-25,0]
Rapport de cotes ³ (IC à 95 %)	4,76 [2,15-10,50]	
Taux RC + RCh , n (%)	38 (52,8)	13 (17,6)
IC à 95 % ²	[40,7-64,7]	[9,7-28,2]
Rapport de cotes ³ (IC à 95 %)	5,01 [2,32-10,81]	
Taux RC + RCi , n (%)	39 (54,2)	12 (16,2)
IC à 95 % ²	[42,0-66,0]	[8,7-26,6]
Rapport de cotes ³ (IC à 95 %)	5,90 [2,69-12,97]	

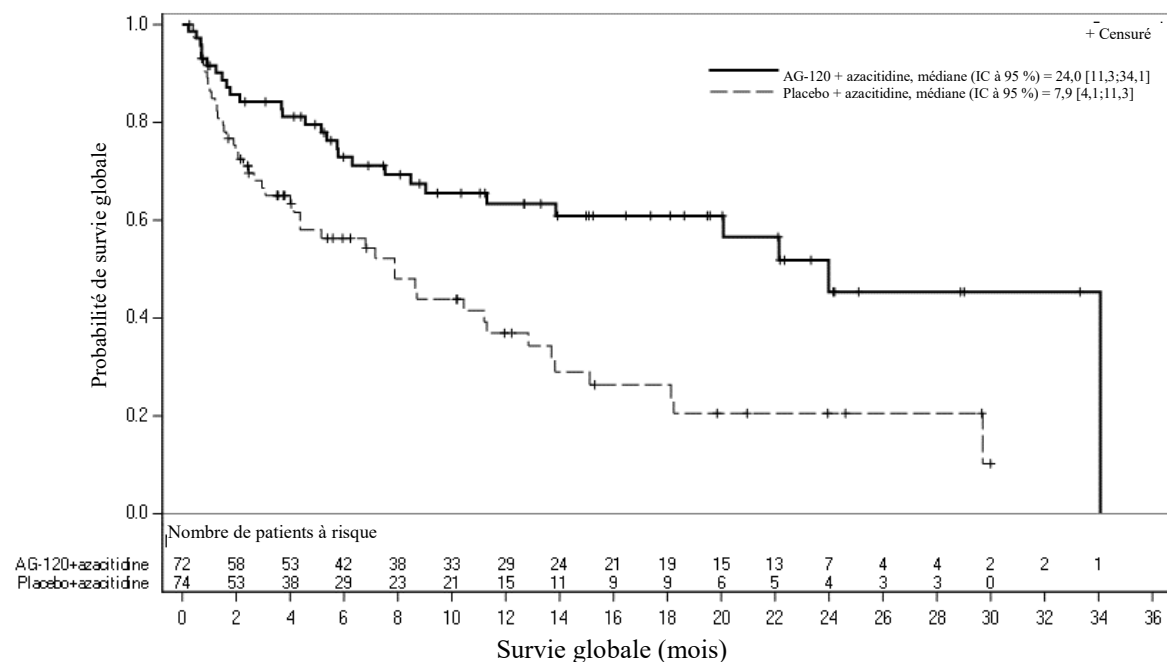
IC = intervalle de confiance ; RC = rémission complète ; RCh = rémission complète avec récupération hématologique partielle ; RCi = rémission complète avec récupération hématologique incomplète ; SG = survie globale ; RP = réponse partielle.

¹ Le Hazard ratio est estimé à l’aide d’un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié par les facteurs de stratification de la randomisation (statut LAM et région géographique) avec placebo + azacitidine comme dénominateur.

² L’IC du pourcentage est calculé avec la méthode de Clopper-Pearson (binomiale exacte).

³ L’estimation du rapport de cotes de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) est calculée avec placebo + azacitidine comme dénominateur.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (SG)



AG120 = ivosidenib

Une analyse actualisée de la SG, effectuée sur 64,2% (N = 95) des événements, a confirmé le bénéfice en termes de survie globale de Tibsovo en association avec l'azacitidine en comparaison au placebo en association avec l'azacitidine, avec une SG médiane de 29,3 mois vs 7,9 mois, respectivement (HR = 0,42 ; IC à 95% : [0,27-0,65]).

Cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique préalablement traité

L'efficacité de Tibsovo a été évaluée dans un essai clinique de phase 3 multicentrique, randomisé (2 : 1), en double aveugle et contrôlé par placebo (essai AG120-C-005) chez 185 patients adultes ayant un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec mutation de l'IDH1 R132, dont la maladie avait progressé après au moins 1 mais pas plus de 2 protocoles de traitement antérieurs incluant au moins un protocole de traitement à base de gemcitabine ou de 5-FU et ayant une espérance de vie égale ou supérieure à 3 mois.

Les patients ont été randomisés pour recevoir soit Tibsovo 500 mg par voie orale une fois par jour soit son placebo correspondant jusqu'à la progression de la maladie ou le développement d'une toxicité inacceptable. La randomisation a été stratifiée en fonction du nombre de traitements antérieurs (1 ou 2). Les patients éligibles randomisés dans le groupe placebo ont été autorisés à rejoindre le groupe Tibsovo après progression radiographique de la maladie selon l'évaluation de l'investigateur. Une analyse centralisée des mutations génétiques pour confirmer la présence de mutation de l'IDH1 a été réalisée pour tous les patients à partir d'une biopsie de tissu tumoral à l'aide du test Oncomine™ Dx Target.

L'âge médian était de 62 ans (intervalle : 33 à 83 ans). La majorité des patients étaient des femmes (63 %) ; 57 % étaient blancs ; l'indice de performance ECOG était de 0 pour 37 % des patients et de 1 pour 62 %. Tous les patients avaient reçu au moins 1 ligne antérieure de traitement systémique et 47 % avaient reçu deux lignes antérieures. La plupart des patients présentaient un cholangiocarcinome intrahépatique (91 %) au moment du diagnostic et 92 % présentaient une maladie métastatique. Dans les deux groupes, 70% des patients présentaient une mutation R132C, 15% une mutation R132L, 12% une mutation R132G, 1,6% une mutation R132S et 1,1% une mutation R132H.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP) évaluée par un centre de radiologie indépendant (CRI) selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides

(RECIST) v1.1 et définie comme le temps entre la randomisation et la progression de la maladie ou le décès toute cause.

La survie globale (SG) était un critère secondaire d'efficacité. Comme le permettait le protocole, une grande proportion (70,5 %) des patients du groupe placebo a rejoint le groupe Tibsovo après progression radiologique de leur maladie selon l'évaluation de l'investigateur.

Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 – Résultats d'efficacité chez les patients ayant un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique

Critère d'évaluation	Ivosidenib (500 mg/jour)	Placebo
Survie sans progression (SSP) selon l'évaluation du CRI	N = 124	N = 61
Événements, n (%)	76 (61)	50 (82)
Progression de la maladie	64 (52)	44 (72)
Décès	12 (10)	6 (10)
SSP médiane, mois (IC à 95 %)	2,7 [1,6-4,2]	1,4 [1,4-1,6]
Hazard ratio (IC à 95 %)¹	0,37 [0,25-0,54]	
Valeur p²	< 0,0001	
Taux de SSP (%)³		
6 mois	32,0	NE
12 mois	21,9	NE
	Ivosidenib (500 mg/jour)	Placebo
Survie globale⁴	N = 126	N = 61
Décès, n (%)	100 (79)	50 (82)
SG médiane (mois, IC à 95 %)	10,3 [7,8-12,4]	7,5 [4,8-11,1]
Hazard ratio (IC à 95 %)¹	0,79 [0,56-1,12]	
Valeur p²	0,093	

CRI = Centre de radiologie indépendant ; IC = intervalle de confiance ; NE = non estimable ;

¹ Le Hazard ratio est calculé à partir du modèle de régression de Cox stratifié. Le facteur de stratification est le nombre de lignes de traitement antérieures lors de la randomisation.

² La valeur p est calculée à partir du test du log-rank unilatéral stratifié sans ajustement pour le changement de groupe (« cross-over »). Le facteur de stratification est le nombre de lignes de traitement antérieures lors de la randomisation.

³ Selon l'estimation de Kaplan-Meier. Aucun patient randomisé dans le groupe placebo n'a atteint une SSP de 6 mois ou plus.

⁴ Les résultats de SG présentés correspondent à l'analyse finale de la SG (basée sur 150 décès ; cut-off des données : 30 mai 2020), qui a eu lieu 16 mois après l'analyse finale de la SSP (cut-off des données : 31 janvier 2019).

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (SSP) selon le CRI

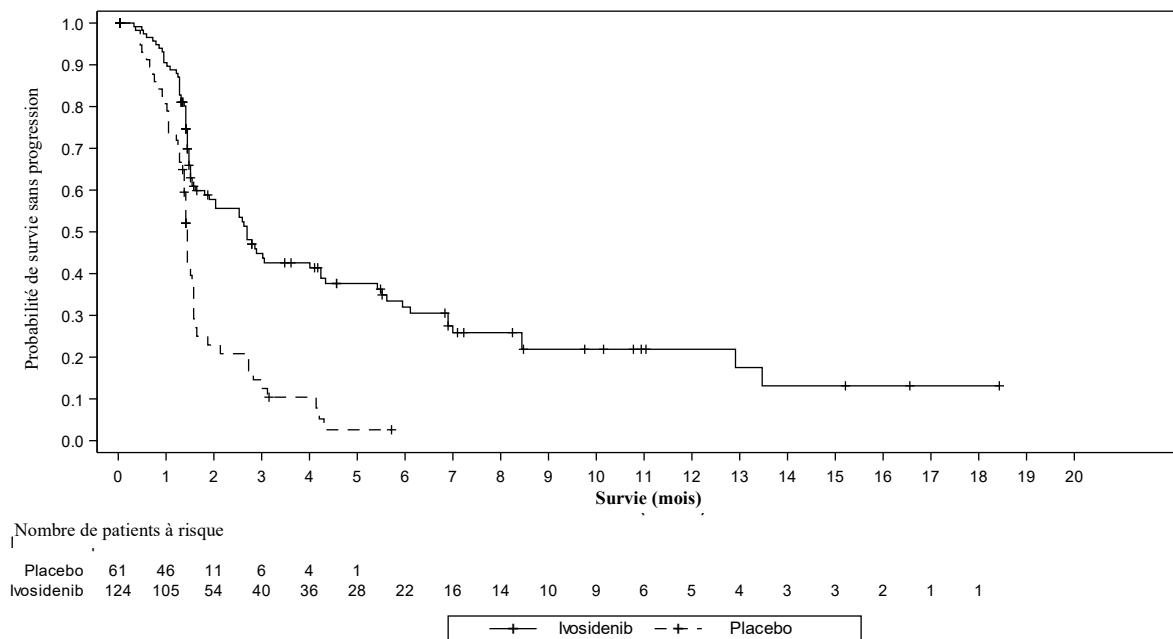
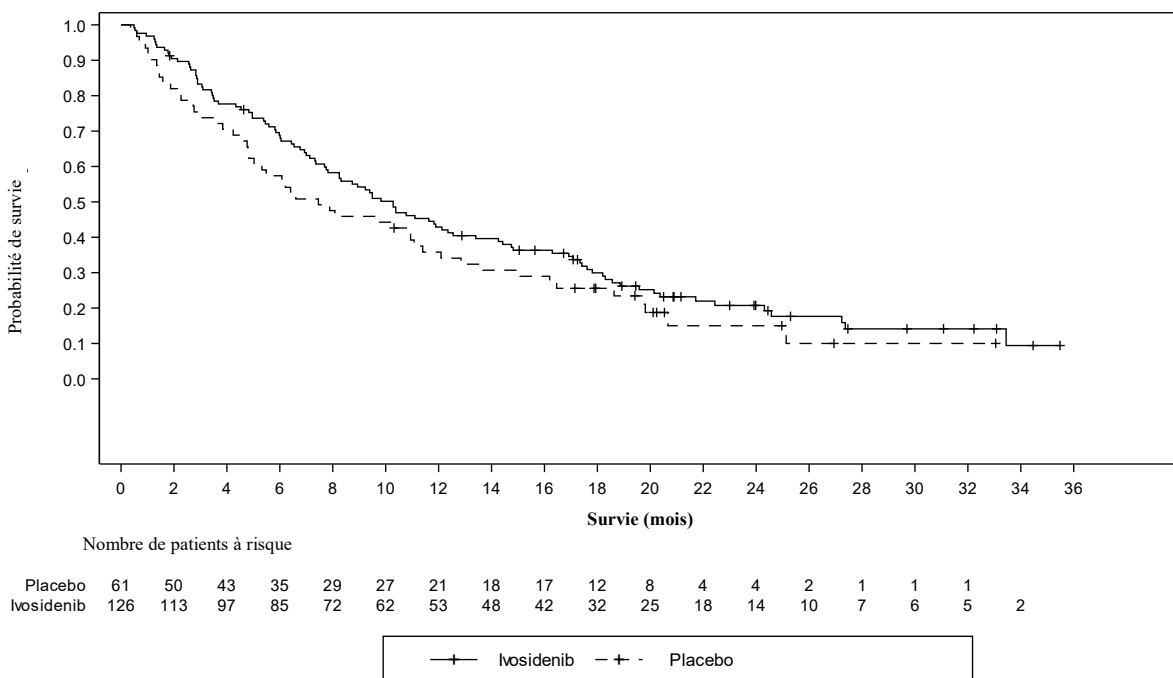


Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale



Population pédiatrique

L’Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l’obligation de soumettre les résultats d’études réalisées avec Tibsovo dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de toutes les pathologies incluses dans la catégorie des tumeurs malignes (à l’exception des tumeurs du système nerveux central, des tumeurs malignes du tissu lymphoïde et hématopoïétique) et dans le traitement des tumeurs malignes du système nerveux central.

L’Agence européenne des médicaments a différé l’obligation de soumettre les résultats d’études réalisées avec Tibsovo dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le

traitement de la leucémie aiguë myéloïde (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Au total, 10 essais cliniques ont contribué à la caractérisation de la pharmacologie clinique d'ivosidenib. Cinq essais ont été menés chez des volontaires sains et trois essais chez des patients ayant une tumeur maligne au stade avancé, dont deux chez des patients ayant un cholangiocarcinome. Deux essais ont été menés chez des patients ayant une LAM nouvellement diagnostiquée et recevant ivosidenib en association à l'azacitidine. Les critères d'évaluation pharmacocinétiques ont été évalués dans le plasma et l'urine. Les critères d'évaluation pharmacodynamiques ont été évalués dans le plasma, l'urine, la biopsie tumorale et la moelle osseuse (uniquement pour les essais réalisés chez les patients ayant une tumeur maligne au stade avancé).

La pharmacocinétique à l'équilibre d'ivosidenib 500 mg était similaire chez les patients ayant une LAM nouvellement diagnostiquée et chez ceux ayant un cholangiocarcinome.

Absorption

Après l'administration d'une dose orale unique de 500 mg, le temps médian jusqu'à C_{max} (T_{max}) est d'environ 2 heures chez les patients ayant une LAM nouvellement diagnostiquée et traités avec ivosidenib en association avec azacitidine et chez les patients ayant un cholangiocarcinome.

Chez les patients ayant une LAM nouvellement diagnostiquée et traités avec ivosidenib (dose quotidienne de 500 mg) en association avec azacitidine, la C_{max} moyenne à l'équilibre était de 6 145 ng/ml (CV% : 34) et l'ASC moyenne à l'équilibre était de 106 326 ng·h/ml (CV% : 41).

Chez les patients ayant un cholangiocarcinome, la C_{max} moyenne était de 4 060 ng/ml (CV% : 45) après une dose unique de 500 mg et de 4 799 ng/ml (CV% : 33) à l'équilibre pour 500 mg/jour. L'ASC était de 86 382 ng·h/ml (CV% : 34).

Les taux d'accumulation sur une période d'un mois étaient d'environ 1,6 pour l'ASC et 1,2 pour la C_{max} chez les patients ayant une LAM nouvellement diagnostiquée et traités avec ivosidenib en association avec azacitidine et d'environ 1,5 pour l'ASC et 1,2 pour la C_{max} chez les patients ayant un cholangiocarcinome et recevant ivosidenib à la dose de 500 mg/jour sur une période de 1 mois. Les concentrations plasmatiques à l'équilibre étaient atteintes dans les 14 jours suivant l'administration d'une dose quotidienne unique.

Des augmentations significatives de la C_{max} d'ivosidenib (d'environ 98 % ; IC à 90 % [79-119]) et de l'ASC_{inf} (d'environ 25 %) ont été observées après l'administration d'une dose unique au cours d'un repas riche en graisses (environ 900 à 1 000 calories, 56 % à 60 % de lipides) chez des volontaires sains (voir rubrique 4.2).

Distribution

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, le volume de distribution apparent moyen d'ivosidenib à l'équilibre (V_c/F) est de 3,20 L/kg (CV% : 47,8) chez les patients ayant une LAM nouvellement diagnostiquée et traités avec ivosidenib en association à azacitidine et de 2,97 l/kg (CV% : 25,9) chez les patients ayant un cholangiocarcinome traité par ivosidenib en monothérapie.

Biotransformation

Ivosidenib est le composant prédominant (> 92 %) de la radioactivité totale dans le plasma de volontaires sains. Il est principalement métabolisé par des voies oxydatives médiées en grande partie par le CYP3A4, avec des contributions mineures des voies de la N-désalkylation et de l'hydrolyse.

Ivosidenib induit le CYP3A4 (y compris son propre métabolisme), le CYP2B6, le CYP2C8, le

CYP2C9, et peut induire le CYP2C19 et les UGT. Par conséquent, il pourrait diminuer l'exposition systémique aux substrats de ces enzymes (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.6).

Ivosidenib inhibe la P-gp *in vitro* et a le potentiel d'induire la P-gp. Par conséquent, il peut modifier l'exposition systémique aux principes actifs qui sont principalement transportés par la P-gp (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Des données *in vitro* suggèrent qu'ivosidenib, à des concentrations cliniquement pertinentes, a le potentiel d'inhiber l'OAT3, l'OATP1B1 et l'OATP1B3 et qu'il pourrait, par conséquent, augmenter l'exposition systémique aux substrats de l'OAT3, de l'OATP1B1 ou de l'OATP1B3 (voir rubrique 4.5).

Élimination

Chez les patients ayant une LAM nouvellement diagnostiquée et traités avec ivosidenib en association à azacitidine, la clairance apparente moyenne d'ivosidenib à l'équilibre est de 4,6L/h (35 %) avec une demi-vie terminale moyenne de 98 heures (42 %).

Chez les patients ayant un cholangiocarcinome, la clairance apparente moyenne d'ivosidenib à l'équilibre est de 6,1 l/h (31 %) avec une demi-vie terminale moyenne de 129 heures (102 %).

Chez le volontaire sain, 77 % d'une dose orale unique d'ivosidenib sont retrouvés dans les selles, dont 67 % sous forme inchangée. Environ 17 % d'une dose orale unique sont retrouvés dans les urines, dont 10 % sous forme inchangée.

Linéarité/non-linéarité

L'ASC et la C_{max} d'ivosidenib augmentent de manière moins que proportionnelle à la dose pour des doses de 200 mg à 1 200 mg une fois par jour (soit 0,4 à 2,4 fois la dose recommandée).

Populations spécifiques

Patients âgés

Aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique d'ivosidenib n'a été observé chez les patients âgés jusqu'à 84 ans. La pharmacocinétique d'ivosidenib chez les patients de 85 ans ou plus est inconnue (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur la pharmacocinétique d'ivosidenib chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée ($DFGe \geq 30$ ml/min/1,73 m²). La pharmacocinétique d'ivosidenib chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ($DFGe < 30$ ml/min/1,73 m²) ou nécessitant une dialyse n'est pas connue (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

D'après la classification NCI, aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur la pharmacocinétique d'ivosidenib chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. La pharmacocinétique d'ivosidenib chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère n'est pas connue chez les patients ayant une LAM nouvellement diagnostiquée ou un cholangiocarcinome (voir rubrique 4.2). Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique selon la classification de Child-Pugh.

Autres

Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur la pharmacocinétique d'ivosidenib en fonction du sexe, de la race, du poids corporel ou de l'indice de performance ECOG.

5.3 Données de sécurité préclinique

Pharmacologie de sécurité

Le potentiel d'allongement du QT par ivosidenib a été mis en évidence dans des études précliniques *in vitro* et *in vivo* à des concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes.

Toxicité à doses répétées

Dans les études réalisées chez l'animal à des expositions cliniquement pertinentes, ivosidenib a induit des anomalies hématologiques (hypocellularité de la moelle osseuse, déplétion lymphoïde, diminution de la masse des globules rouges associée à une hématopoïèse extra-médullaire au niveau de la rate), une toxicité gastro-intestinale, des anomalies thyroïdiennes (hypertrophie/hyperplasie des cellules folliculaires chez les rats), une toxicité hépatique (élévation des transaminases, augmentation du poids, hypertrophie et nécrose hépatocellulaires chez les rats et hypertrophie hépatocellulaire associée à une augmentation du poids du foie chez les singes) et des anomalies rénales (vacuolisation tubulaire et nécrose chez les rats).

Les effets toxiques observés sur le système hématologique, le système gastro-intestinal et les reins étaient réversibles, tandis que les effets toxiques observés sur le foie, la rate et la thyroïde étaient toujours présents à la fin de la période de récupération.

Génotoxicité et carcinogénicité

Ivosidenib n'est pas mutagène ni clastogène dans les tests conventionnels de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*. Aucune étude de cancérogénèse n'a été réalisée avec ivosidenib.

Toxicité sur la reproduction et le développement

Aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée pour ivosidenib. Dans l'étude de toxicité à doses répétées de 28 jours chez le rat, une atrophie utérine a été observée chez la femelle à des niveaux de dose non tolérés d'environ 1,7 fois l'exposition clinique (sur la base de l'ASC), et qui était réversible après une période de récupération de 14 jours. Une dégénérescence testiculaire a été observée chez le mâle à des niveaux de dose non tolérés d'environ 1,2 fois l'exposition clinique (sur la base de l'ASC) chez les animaux euthanasiés prématurément.

Dans des études de développement embryo-fœtal réalisées chez le rat, une diminution du poids corporel des fœtus et un retard de l'ossification du squelette sont apparus en l'absence de toxicité maternelle. Chez le lapin, il a été observé une toxicité maternelle, des avortements spontanés, une diminution du poids corporel des fœtus, une augmentation des pertes après implantation, un retard de l'ossification du squelette et une variation dans le développement viscéral (petite rate). Les études chez l'animal indiquent qu'ivosidenib traverse le placenta et se retrouve dans le plasma fœtal. Chez le rat et le lapin, les doses sans effet nocif observé (NOAEL) pour le développement embryo-fœtal étaient respectivement 0,4 fois et 1,4 fois supérieures à l'exposition clinique (basée sur l'ASC).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau

Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Succinate d'acétate d'hypromellose
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium
Laurilsulfate de sodium (E487)

Pelliculage

Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Lactose monohydraté
Triacétine
Laque aluminium de carmin d'indigo (E132)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon blanc en polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture en polypropylène (PP) avec sécurité enfants et opercule thermoscellé par induction en polyéthylène (PE). Chaque flacon contient 60 comprimés pelliculés et un dessicant à base de gel de silice dans une cartouche en PEHD.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
France

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

EU/1/23/1728/001

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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Les Laboratoires Servier Industrie
905, route de Saran
45520 Gidy
France

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

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

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

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

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

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

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de Tibsovo dans chaque état membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir du contenu et du format du programme éducatif, incluant les supports de communication, les modalités de diffusion et tout autre aspect du programme, avec l'autorité nationale compétente.

Le programme éducatif est destiné aux patients ayant une LAM et pour lesquels Tibsovo a été prescrit, afin de fournir des informations complémentaires concernant le risque important identifié de syndrome de différenciation.

Le titulaire de l'AMM veille, dans chaque état membre où Tibsovo est commercialisé, à ce que tous les patients susceptibles d'utiliser Tibsovo reçoivent le dossier d'information patient suivant :

Le dossier d'information patient :

- La notice d'information du patient
- La carte d'alerte du patient :
 - Information pour les patients ayant une LAM que le traitement par Tibsovo peut provoquer un syndrome de différenciation.
 - Description des signes ou symptômes et du moment où il faut consulter un médecin en cas de suspicion de syndrome de différenciation.
 - Un message d'avertissement pour les professionnels de santé traitant le patient à tout moment, y compris dans des conditions d'urgence, que le patient prend Tibsovo.
 - Les coordonnées du médecin traitant qui a prescrit Tibsovo.
 - Doit être portée en permanence sur soi et présentée à tout professionnel de santé.

La carte d'alerte du patient sera intégrée dans la boîte et son contenu sera approuvé dans le cadre de l'étiquetage (Annexe III).

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tibsovo 250 mg, comprimé pelliculé
ivosidenib

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

Chaque comprimé pelliculé contient 250 mg d'ivosidenib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Consulter la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

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

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

Ne pas avaler le dessicant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

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

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

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
France

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

EU/1/23/1728/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Tibsovo 250 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC {numéro}
SN {numéro}
NN {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tibsovo 250 mg, comprimé pelliculé
ivosidenib

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

Chaque comprimé pelliculé contient 250 mg d'ivosidenib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Consulter la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

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

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

Ne pas avaler le dessicant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Les Laboratoires Servier

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

EU/1/23/1728/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE****17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

CONTENU DE LA CARTE D'ALERTE DU PATIENT

CARTE D'ALERTE DU PATIENT - LEUCEMIE AIGUË MYELOÏDE

Tibsovo 250 mg, comprimé pelliculé
ivosidenib

Information à l'attention du patient traité pour une leucémie aiguë myéloïde

Cette carte d'alerte du patient contient des informations importantes concernant Tibsovo pour vous et les professionnels de santé.

- Gardez cette carte en permanence sur vous.
- Prévenez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère que vous prenez Tibsovo.
- Contactez immédiatement un médecin et montrez-lui la carte d'alerte du patient si vous présentez l'un des symptômes listés ci-dessous.
- Veillez à utiliser la version la plus récente de cette carte. Il s'agit de celle qui se trouve dans votre boîte la plus récente de comprimés.

A propos de votre traitement

- Tibsovo est utilisé pour le traitement des patients adultes ayant une leucémie aiguë myéloïde (LAM) et est prescrit en association avec un autre médicament anti-cancéreux s'appelant azacitidine. Tibsovo est uniquement utilisé chez les patients ayant une LAM liée à une modification (mutation) de la protéine IDH1.
- Tibsovo peut provoquer des **effets secondaires graves**, notamment une maladie grave appelée **syndrome de différenciation**.
- Le syndrome de différenciation peut mettre en jeu le pronostic vital en l'absence de traitement.
- Le syndrome de différenciation chez les patients ayant une LAM est survenu jusqu'à 46 jours après l'initiation du traitement.

Consultez d'urgence un médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants du syndrome de différenciation :

- fièvre,
- toux,
- difficultés à respirer
- rash (éruption cutanée),
- diminution de la production d'urine,
- sensation vertigineuse ou étourdissements,
- prise de poids rapide,
- gonflement des bras ou des jambes.

Consultez la notice de Tibsovo pour plus d'information.

Informations destinées aux professionnels de santé

- Des patients traités par Tibsovo ont présenté un syndrome de différenciation qui peut mettre en jeu le pronostic vital ou être fatal en l'absence de traitement.
- Le syndrome de différenciation chez les patients ayant une LAM est survenu jusqu'à 46 jours après l'initiation du traitement.
- Le syndrome de différenciation est associé à une prolifération et à une différenciation rapides des cellules myéloïdes.

Les symptômes comprennent :

leucocytose non-infectieuse, œdème périphérique, fièvre, dyspnée, épanchement pleural, hypotension, hypoxie, œdème pulmonaire, pneumopathie inflammatoire, épanchement péricardique, rash, surcharge liquidienne, syndrome de lyse tumorale et créatinine augmentée.

- En cas de suspicion d'un syndrome de différenciation, administrer des corticoïdes systémiques et instaurer une surveillance hémodynamique jusqu'à résolution des symptômes et pendant au moins 3 jours.

Consultez le résumé des caractéristiques du produit de Tibsovo pour plus d'information.

Veillez compléter cette section

Nom du patient: _____

Date de naissance: _____

Date de début et posologie journalière de Tibsovo: _____

Contact d'urgence prescripteur/hôpital : _____

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Tibsovo 250 mg, comprimé pelliculé ivosidenib

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

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

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

1. Qu'est-ce que Tibsovo et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Tibsovo

Tibsovo contient la substance active ivosidenib. Il s'agit d'un médicament utilisé pour traiter certains cancers présentant une forme mutée (modifiée) d'un gène qui fabrique une protéine appelée IDH1 qui joue un rôle important dans la production d'énergie pour les cellules. En cas de mutation du gène IDH1, la protéine IDH1 est modifiée et ne fonctionne plus correctement, ce qui entraîne des changements dans la cellule pouvant conduire au développement d'un cancer. Tibsovo bloque la forme mutée de la protéine IDH1 et contribue à ralentir ou à arrêter la croissance du cancer.

Dans quels cas Tibsovo est-il utilisé

Tibsovo est utilisé pour traiter les patients adultes ayant :

- une leucémie aiguë myéloïde (LAM). Lorsqu'il est utilisé pour le traitement des patients ayant une LAM, Tibsovo sera prescrit en association avec un autre médicament anti-cancéreux s'appelant azacitidine.
- un cancer des voies biliaires (également appelé « cholangiocarcinome »). Tibsovo est utilisé seul pour traiter les patients dont le cancer des voies biliaires s'est étendu à d'autres parties du corps et qui ont déjà été traités par au moins un traitement.

Tibsovo est uniquement utilisé chez les patients ayant une LAM ou un cancer des voies biliaires lié à une modification (mutation) de la protéine IDH1.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tibsovo

Votre médecin vous prescrira un test pour vérifier si vous avez une mutation de la protéine IDH1 avant de décider si ce médicament est approprié pour votre traitement.

Ne prenez jamais Tibsovo

- si vous êtes **allergique** à **ivosidenib** ou à l'un des **autres composants** contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6),
- si vous prenez déjà des médicaments tels que dabigatran (un médicament utilisé pour prévenir la formation de caillots sanguins), millepertuis (un médicament à base de plante utilisé pour traiter la dépression et l'anxiété), rifampicine (un médicament utilisé pour traiter les infections bactériennes) ou certains médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (par exemple, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne),
- si vous avez un problème cardiaque congénital appelé « syndrome du QTc long congénital »,
- si vous avez des antécédents familiaux de mort subite ou un rythme cardiaque anormal ou irrégulier au niveau du ventricule (arythmie ventriculaire),
- si vous avez une activité électrique anormale sévère de votre cœur qui affecte son rythme appelée « allongement du QTc ».

Ne prenez pas Tibsovo si vous êtes concerné(e) par l'une des situations ci-dessus. Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin.

Avertissements et précautions

Syndrome de différenciation chez les patients ayant une leucémie aiguë myéloïde :

Tibsovo peut provoquer une maladie grave appelée syndrome de différenciation chez les patients ayant une leucémie aiguë myéloïde. C'est une maladie qui touche vos cellules sanguines et peut mettre le pronostic vital en jeu en l'absence de traitement.

Consultez d'urgence un médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants après avoir pris Tibsovo :

- fièvre,
- toux,
- difficulté à respirer,
- rash (éruption cutanée),
- diminution de la production d'urine,
- sensation vertigineuse ou étourdissement,
- prise de poids rapide
- gonflement des bras ou des jambes.

Il peut s'agir de signes du syndrome de différenciation.

La boîte contient une carte d'alerte du patient à garder en permanence avec vous. Elle contient des informations importantes pour vous et vos professionnels de santé sur ce qu'il faut faire si vous présentez l'un des symptômes du syndrome de différenciation (voir rubrique 4).

Allongement de l'intervalle QTc :

- Tibsovo peut provoquer une maladie grave appelée **allongement de l'intervalle QTc**, qui peut entraîner des irrégularités du rythme cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital (activité électrique anormale du cœur qui affecte son rythme (arythmie)). Votre médecin devra vérifier l'activité électrique de votre cœur avant et pendant le traitement par Tibsovo (voir « examens réguliers »).
- **Consultez d'urgence un médecin** en cas de sensation vertigineuse, d'étourdissement, de palpitations ou d'évanouissement (voir également rubrique 4) après avoir pris Tibsovo. Pendant le traitement, indiquez à vos médecins que vous prenez Tibsovo avant de commencer un nouveau traitement car il peut augmenter le risque d'un rythme cardiaque anormal.

Si vous présentez l'un des effets indésirables graves mentionnés ci-dessus, votre médecin pourra vous prescrire d'autres médicaments pour les traiter et pourra vous demander d'arrêter de prendre Tibsovo pendant un certain temps ou de l'arrêter définitivement.

Adressez-vous à votre médecin **avant de prendre** Tibsovo si :

- vous avez des **problèmes cardiaques** ou si vous avez des **taux d'électrolytes anormaux** (tels que sodium, potassium, calcium ou magnésium) ;
- vous **prenez certains médicaments qui peuvent avoir un effet sur le cœur** (par exemple, ceux utilisés pour traiter l'arythmie appelés antiarythmiques, certains antibiotiques, certains antifongiques et ceux utilisés pour empêcher les nausées et les vomissements ; voir « Autres médicaments et Tibsovo ») ;
- vous avez des problèmes rénaux ;
- vous avez des problèmes hépatiques.

Examens réguliers

Vous serez suivi(e) attentivement par votre médecin avant et pendant le traitement par Tibsovo. Vous devrez régulièrement faire des électrocardiogrammes (ECG) pour surveiller votre rythme cardiaque (un ECG est un enregistrement de l'activité électrique du cœur). Vous ferez un ECG avant le début du traitement par Tibsovo, une fois par semaine pendant les trois premières semaines de traitement, puis tous les mois. Un ECG supplémentaire pourra être demandé par votre médecin. Si vous commencez à prendre certains médicaments qui peuvent affecter votre cœur, vous réaliserez un ECG avant de commencer le traitement et pendant le traitement avec le nouveau médicament, si besoin.

Une analyse de sang est à réaliser avant le traitement par Tibsovo puis régulièrement par la suite.

Si nécessaire, votre médecin pourra réduire la posologie de Tibsovo, l'interrompre temporairement ou l'arrêter définitivement.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament aux enfants et aux adolescents de moins de 18 ans car il n'existe pas d'informations sur son utilisation dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Tibsovo

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En effet, les autres médicaments pourraient réduire l'efficacité de Tibsovo ou augmenter le risque d'effets indésirables, ou Tibsovo pourrait modifier l'efficacité de ces autres médicaments.

En particulier, vous devez **informer votre médecin** si vous prenez l'un des médicaments suivants afin qu'il puisse décider si votre traitement doit être modifié :

- **antibiotiques** utilisés pour les infections bactériennes (par exemple, érythromycine, clarithromycine, benzylpénicilline, ciprofloxacine, lévofloxacine) ;
- **warfarine** (utilisée pour empêcher la formation de caillots sanguins) ;
- **médicaments utilisés pour les infections fongiques** (par exemple, itraconazole, kétoconazole, fluconazole, isavuconazole, posaconazole, voriconazole) ;
- **médicaments qui agissent sur le rythme cardiaque** appelés anti-arythmiques (par exemple, diltiazem, vérapamil, quinidine) ;
- **médicaments utilisés pour arrêter les nausées et les vomissements** appelés anti-émétiques (par exemple, aprépitant, ondansétron, tropisétron, granisétron) ;
- **médicaments utilisés après une greffe d'organe** appelés immunosuppresseurs (par exemple, ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus) ;
- **médicaments utilisés pour les infections par le VIH** (par exemple, raltégravir, ritonavir) ;
- **alfentanil** (utilisé pour l'anesthésie en chirurgie) ;
- **fentanyl** (utilisé pour les douleurs intenses) ;
- **pimozide** (utilisé pour la schizophrénie) ;
- **médicaments utilisés pour le cancer** (par exemple, cyclophosphamide, ifosfamide, paclitaxel) ;
- **méthadone** (utilisée en cas de dépendance à la morphine ou à l'héroïne, ou de douleurs intenses) ;
- **médicaments utilisés pour le diabète de type 2** (par exemple, pioglitazone, répaglinide) ;
- **oméprazole** (utilisé pour les ulcères gastriques et le reflux gastro-œsophagien) ;

- **furosémide** (utilisé pour l'accumulation de liquide appelée œdème) ;
- **médicaments utilisés pour traiter des taux élevés de cholestérol** appelés statines (par exemple, atorvastatine, pravastatine, rosuvastatine) ;
- **lamotrigine** (utilisée pour l'épilepsie).

Tibsovo avec des aliments et boissons

Ne consommez pas de pamplemousse ni de jus de pamplemousse pendant le traitement par Tibsovo car cela peut affecter son efficacité.

Grossesse, allaitement et fertilité

Tibsovo n'est pas recommandé pendant la grossesse car il peut nuire au bébé à naître. Les femmes en âge de procréer doivent faire un test de grossesse avant de commencer le traitement par Tibsovo et doivent éviter de débiter une grossesse pendant le traitement.

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Contactez immédiatement votre médecin si vous débutez une grossesse au cours de votre traitement par Tibsovo.

Contraception

Tibsovo ne doit pas être utilisé pendant la grossesse car il peut nuire au bébé à naître. Les femmes susceptibles de tomber enceinte ou les hommes avec des partenaires susceptibles de tomber enceinte doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Tibsovo et pendant au moins un mois après l'arrêt définitif du traitement.

Tibsovo peut altérer l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Si vous ou votre partenaire utilisez un contraceptif hormonal (par exemple, pilule contraceptive, patchs ou implants contraceptifs), vous devez **également utiliser une méthode barrière** (par exemple, préservatifs ou diaphragme) pour éviter toute grossesse. Demandez à votre médecin quelle méthode contraceptive vous conviendrait le mieux.

Allaitement

On ne sait pas si Tibsovo passe dans le lait maternel. **N'allaites pas** pendant votre traitement par Tibsovo et pendant au moins 1 mois après l'arrêt définitif du traitement.

Fertilité

On ne sait pas si Tibsovo affecte la fertilité. Si vous êtes préoccupé(e) par votre fertilité pendant votre traitement par Tibsovo, parlez-en à votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament a une influence mineure sur votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des outils ou des machines. Si vous vous sentez mal après avoir pris Tibsovo, ne conduisez pas ou n'utilisez pas d'outils ou de machines avant de vous sentir à nouveau bien.

Tibsovo contient du lactose et du sodium

Si votre médecin vous a dit que vous présentiez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

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

3. Comment prendre Tibsovo

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

La dose recommandée est de **2 comprimés** (500 mg d'ivosidenib) à prendre une fois par jour à peu près à la **même heure chaque jour**.

Votre médecin peut vous demander de prendre **1 comprimé** (250 mg d'ivosidenib) si vous **prenez d'autres médicaments** ou pour vous aider à **mieux tolérer certains effets indésirables éventuels**.

- Prenez les comprimés **sans nourriture**. Ne mangez rien dans les **2 heures qui précèdent** et dans **l'heure qui suit** la prise de comprimés.
- Avalez les comprimés entiers avec de l'eau.
- **N'avalez pas le dessicant** se trouvant dans le flacon. Le dessicant permet de protéger les comprimés de l'humidité (voir les rubriques 5 et 6).
- Si vous vomissez après avoir pris votre dose habituelle, **ne prenez pas** de comprimés supplémentaires. Prenez votre dose suivante comme d'habitude le jour suivant.

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

Si vous prenez accidentellement plus de comprimés que ce que votre médecin vous a prescrit, **consultez d'urgence un médecin** et emportez le flacon de médicament avec vous.

Si vous oubliez de prendre Tibsovo

Si vous oubliez une dose ou si vous ne la prenez pas à l'heure habituelle, prenez les comprimés dès que possible, sauf si la dose suivante doit être prise dans les 12 heures. **Ne prenez pas** deux doses en moins de 12 heures. Prenez la dose suivante comme d'habitude le jour suivant.

Combien de temps prendre Tibsovo

Vous devez continuer à prendre ce médicament jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter. **N'arrêtez pas** de prendre les comprimés avant d'en avoir discuté avec votre médecin.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

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

Effets indésirables graves

Consultez d'urgence un médecin si vous présentez un ou plusieurs des effets indésirables suivants. Les symptômes listés ci-dessous peuvent être dus à une maladie grave appelée **syndrome de différenciation** ou **allongement de l'intervalle QTc**, qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital :

- **Syndrome de différenciation**

Contactez immédiatement votre médecin si vous avez l'un des symptômes suivants :

- fièvre,
- toux,
- difficultés à respirer
- rash (éruption cutanée),
- diminution de la production d'urine,
- sensation vertigineuse ou étourdissement
- prise de poids rapide,
- gonflement des bras ou des jambes.

Certains ou tous ces symptômes peuvent être les signes d'une maladie appelée syndrome de différenciation (peut affecter plus d'1 personne sur 10).

Le syndrome de différenciation chez les patients ayant une LAM est survenu jusqu'à 46 jours après le début du traitement par Tibsovo.

- **Troubles du rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QTc)**

Contactez immédiatement votre médecin si vous constatez un changement dans votre rythme cardiaque, ou si vous avez des sensations vertigineuses, ou en cas d'étourdissement ou d'évanouissement. Il peut s'agir de signes d'un trouble cardiaque appelé allongement de l'intervalle QT (peut affecter plus d'1 personne sur 10).

Autres effets indésirables

Prévenez votre médecin si vous avez l'un des effets indésirables suivants :

Pour les patients ayant une leucémie aiguë myéloïde

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

- vomissements ;
- neutropénie (faible taux de neutrophiles, un type de globules blancs qui combat les infections) ;
- thrombopénie (faible taux de plaquettes sanguines qui peut entraîner des saignements et des ecchymoses) ;
- leucocytose (taux élevés de globules blancs) ;
- insomnie (difficulté à dormir) ;
- douleur dans les extrémités, douleur articulaire ;
- maux de tête ;
- douleur dorsale ;

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- douleur dans la bouche ou la gorge ;
- leucopénie (faible taux de globules blancs).

Pour les patients atteints d'un cancer des voies biliaires

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

- fatigue ;
- nausées ;
- douleurs abdominales ;
- diarrhée ;
- diminution de l'appétit ;
- ascite (accumulation de liquide dans l'abdomen) ;
- vomissements ;
- anémie (diminution du nombre de globules rouges) ;
- maux de tête ;
- modifications des tests de la fonction hépatique (Aspartate aminotransférase augmentée) ;

- neuropathie périphérique (atteinte nerveuse des bras et des jambes provoquant des douleurs ou des engourdissements, des brûlures et des picotements) ;
- rash (éruption cutanée) ;
- bilirubine sanguine augmentée (un produit de dégradation des globules rouges) pouvant entraîner un jaunissement de la peau et des yeux.

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- diminution du nombre de globules blancs ;
- diminution du nombre de plaquettes ;
- modifications des tests de la fonction hépatique (Alanine aminotransférase augmentée) ;
- chutes ;
- hyperbilirubinémie (taux élevé de bilirubine dans le sang) ;
- ictère cholestatique (diminution de l'écoulement de la bile provenant du foie, ce qui entraîne un jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Tibsovo

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et la boîte après EXP.

La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. Conservez le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité. Conservez le dessicant à l'intérieur du flacon (voir rubrique 6).

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Tibsovo

- La substance active est ivosidenib. Chaque comprimé contient 250 mg d'ivosidenib.
- Les autres composants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, succinate d'acétate d'hypromellose, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, laurilsulfate de sodium (E487), hypromellose, dioxyde de titane (E171), lactose monohydraté, triacétine, et laque aluminium de carmin d'indigo (E132) (voir section 2 « Tibsovo contient du lactose et du sodium »).

Comment se présente Tibsovo et contenu de l'emballage extérieur

- Comprimé pelliculé de forme ovale, bleu, gravé « IVO » sur une face et « 250 » sur l'autre face.
- Tibsovo est disponible en flacons plastique de 60 comprimés pelliculés contenant un dessicant. Les flacons sont emballés dans une boîte en carton et chaque boîte contient 1 flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
France

Fabricant

Les Laboratoires Servier Industrie
905, route de Saran
45520 Gidy
France

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

België/Belgique/Belgien

S.A. Servier Benelux N.V.
Tel: +32 (0)2 529 43 11

България

Сервие Медикал ЕООД
Тел.: +359 2 921 57 00

Česká republika

Servier s.r.o.
Tel: +420 222 118 111

Danmark

Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Deutschland

Servier Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 57095 01

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

Laboratorios Servier S.L.
Tel: +34 91 748 96 30

France

Les Laboratoires Servier
Tel: +33 (0)1 55 72 60 00

Hrvatska

Servier Pharma, d. o. o.
Tel.: +385 (0)1 3016 222

Ireland

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.

Lietuva

UAB "SERVIER PHARMA"
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

Luxembourg/Luxemburg

S.A. Servier Benelux N.V.
Tel: +32 (0)2 529 43 11

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: +356 21 22 01 74

Nederland

Servier Nederland Farma B.V.
Tel: +31 (0)71 5246700

Norge

Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Österreich

Servier Austria GmbH
Tel: +43 (1) 524 39 99

Polska

Servier Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 594 90 00

Portugal

Servier Portugal, Lda
Tel.: +351 21 312 20 00

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

Servier Pharma d. o. o.

Tel: +353 (0)1 663 8110

Ísland

Servier Laboratories
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Servier Italia S.p.A.
Tel: +39 06 669081

Κύπρος

C.A. Paraellinas Ltd.
Τηλ: +357 22741741

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Tel.: +386 (0)1 563 48 11

Slovenská republika

Servier Slovensko spol. s r.o.
Tel.:+421 (0) 2 5920 41 11

Suomi/Finland

Servier Finland Oy
P. /Tel: +358 (0)9 279 80 80

Sverige

Servier Sverige AB
Tel : +46 (0)8 522 508 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0)1753 666409

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.