

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**PrTIBSOVO®**

Comprimés d'ivosidenib  
Comprimés, 250 mg, voie orale  
Agent antinéoplasique

Servier Canada Inc.  
3224 Avenue Jean-Béraud #270  
Laval Québec H7T 2S4  
Canada

Date d'approbation initiale :  
19 Juillet 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 277139

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Aucune au moment de la plus récente autorisation.

## TABLE DES MATIÈRES

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

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	6
4.4 Administration .....	9
4.5 Dose oubliée .....	9
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>9</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>10</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>10</b>
7.1 Populations particulières .....	13
7.1.1 Femmes enceintes .....	13
7.1.2 Allaitement.....	13
7.1.3 Enfants .....	14
7.1.4 Personnes âgées .....	14
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>14</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	14
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	15
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	17
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres	

	données quantitatives .....	18
	8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché .....	21
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>21</b>
	9.3 Interactions médicament-comportement .....	21
	9.4 Interactions médicament-médicament .....	21
	9.5 Interactions médicament-aliment .....	25
	9.6 Interactions médicament-plante médicinale .....	25
	9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	25
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>25</b>
	10.1 Mode d'action .....	25
	10.2 Pharmacodynamie .....	26
	10.3 Pharmacocinétique .....	26
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>28</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>28</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>29</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>29</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>29</b>
	14.1 Essais cliniques par indication .....	29
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>36</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>36</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>	<b>37</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

- TIBSOVO (ivosidenib) en association avec l'azacitidine, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec une mutation de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) (R132), non éligibles à la chimiothérapie d'induction intensive.
- TIBSOVO en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec une mutation IDH1 R132 et précédemment traités avec au moins une ligne de traitement systémique.

La confirmation d'une mutation IDH1 R132 à l'aide d'un test de diagnostic approprié est requise avant le traitement par TIBSOVO.

#### 1.1 Enfants

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

#### 1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée entre les personnes âgées de 65 ans ou plus et les sujets plus jeunes quant à l'efficacité ou à l'innocuité de TIBSOVO (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [10.3 Pharmacocinétique](#), [14 ESSAIS CLINIQUES](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

TIBSOVO est contre-indiqué chez les patients :

- présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, (voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#))
- prenant des inducteurs puissants du CYP3A4 ou du dabigatran;
- atteints du syndrome du QT long congénital;
- ayant des antécédents familiaux de mort subite ou d'arythmie ventriculaire polymorphe;
- ayant un intervalle QT/QTc > 500 ms, quelle que soit la méthode de correction utilisée.

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

- **Syndrome de différenciation chez les patients ayant une LAM :**

TIBSOVO peut provoquer une maladie grave appelée **syndrome de différenciation** chez les patients ayant une LAM. Le syndrome de différenciation peut être mortel s'il n'est pas traité, et ses symptômes comprennent les suivants : leucocytose non infectieuse, œdème périphérique, pyrexie, dyspnée, épanchement pleural, hypotension, hypoxie, œdème pulmonaire, pneumonite, épanchement péricardique, éruption cutanée, surcharge liquidienne, syndrome de lyse tumorale et hausse de la créatininémie. En cas de syndrome de différenciation présumé, instaurer une corticothérapie et une surveillance hémodynamique jusqu'à la résolution des symptômes. Les patients doivent être informés des signes et symptômes du syndrome de différenciation, recevoir la consigne de communiquer immédiatement avec leur professionnel de la santé si ceux-ci se manifestent et être avertis de la nécessité d'avoir la carte d'alerte du patient sur eux en tout temps (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

- **Allongement de l'intervalle QTc :**

Les patients traités par TIBSOVO peuvent développer un allongement de l'intervalle QT (QTc) et des arythmies ventriculaires. Réaliser des électrocardiogrammes et surveiller les taux d'électrolytes. En cas d'allongement de l'intervalle QTc, réduire la dose ou interrompre le traitement, puis reprendre le traitement par TIBSOVO ou y mettre fin définitivement (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

- Le traitement doit être instauré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.
- Avant de prendre TIBSOVO, les patients doivent avoir la confirmation d'une mutation IDH1 R132 à l'aide d'un test de diagnostic approprié.
- Un électrocardiogramme (ECG) doit être réalisé avant la mise en route du traitement. L'intervalle QT corrigé (QTc) de la fréquence cardiaque doit être inférieur à 450 ms avant le début du traitement et, en présence d'un intervalle QT anormal, le rapport bénéfice/risque de l'instauration du traitement par TIBSOVO doit être réévalué. Dans les cas où l'intervalle QTc se situe entre 480 ms et 500 ms, l'instauration du traitement par TIBSOVO doit demeurer exceptionnelle et s'accompagner d'une surveillance étroite.
- Un ECG doit être réalisé avant l'initiation du traitement, au moins une fois par semaine pendant les 3 premières semaines de traitement, puis au moins une fois par mois pendant toute la durée du traitement. Toute anomalie doit être gérée rapidement (voir le [Tableau 1](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

- Si l'administration d'un inhibiteur modéré ou puissant du CYP3A4 ne peut être évitée, la dose de TIBSOVO doit être réduite à 250 mg une fois par jour. Si l'inhibiteur modéré ou puissant cesse d'être administré, la dose de TIBSOVO doit être augmentée (après au moins 5 demi-vies de l'inhibiteur du CYP3A4) à la dose recommandée de 500 mg une fois par jour (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).
- Une formule sanguine complète et une analyse biochimique du sang doivent être effectuées avant la mise en route du traitement par TIBSOVO et, au besoin, jusqu'à la fin du traitement selon les indications cliniques.

#### **4.2 Posologie recommandée et modification posologique**

- ***Traitement de la leucémie aiguë myéloïde***

La dose recommandée est de 500 mg de TIBSOVO (2 comprimés dosés à 250 mg) prise par voie orale une fois par jour.

TIBSOVO doit être pris le Jour 1 Cycle 1 et administré une fois par jour durant un cycle de 28 jour. Il doit être pris en association avec l'azacitidine à 75 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, par voie intraveineuse ou sous-cutanée, une fois par jour les jours 1-7 de chaque cycle de 28 jours. Pendant le premier cycle de traitement, il faut administrer 100 % de la dose d'azacitidine. Il est recommandé que les patients soient traités pendant un minimum de 6 cycles.

Concernant la posologie et mode d'administration de l'azacitidine : veuillez consulter la monographie de ce produit.

Le traitement doit se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus le médicament (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION \(modification posologique\)](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

- ***Traitement du cholangiocarcinome***

La dose recommandée est de 500 mg de TIBSOVO (2 comprimés dosés à 250 mg) prise par voie orale une fois par jour.

Le traitement doit se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus le médicament.

### Modifications de la posologie en cas d'effets indésirables

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

Effet indésirable	Mesure recommandée
Syndrome de différenciation (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> et <a href="#">8 EFFETS INDÉSIRABLES</a> )	<ul style="list-style-type: none"><li>• En cas de syndrome de différenciation présumé, administrer des corticoïdes systémiques pendant au moins 3 jours et en réduire la dose graduellement seulement après la résolution des symptômes. Un abandon prématuré pourrait entraîner la réapparition des symptômes.</li><li>• Surveiller les paramètres hémodynamiques jusqu'à la résolution des symptômes et pendant au moins 3 jours.</li><li>• Interrompre le traitement par TIBSOVO si des signes/symptômes sévères persistent pendant plus de 48 heures après l'administration de corticoïdes systémiques.</li><li>• Reprendre le traitement à 500 mg de TIBSOVO une fois par jour lorsque les signes/ symptômes deviennent modérés ou légers et que l'état clinique s'améliore.</li></ul>
Leucocytose (nombre de globules blancs > 25 x 10 <sup>9</sup> /L ou augmentation absolue > 15 x 10 <sup>9</sup> /L du nombre initial de globules blancs (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> et <a href="#">8 EFFETS INDÉSIRABLES</a> ))	<ul style="list-style-type: none"><li>• Instaurer un traitement par hydroxyurée selon le protocole standard de l'établissement et une leucaphérèse selon les indications cliniques.</li><li>• Réduire graduellement la dose d'hydroxyurée uniquement après l'atténuation ou la résolution de la leucocytose. L'abandon prématuré d'hydroxyurée pourrait entraîner la réapparition de la leucocytose.</li><li>• Interrompre l'administration de TIBSOVO si la leucocytose ne s'atténue pas après l'administration d'hydroxyurée.</li><li>• Reprendre le traitement à 500 mg de TIBSOVO une fois par jour après la résolution de la leucocytose.</li></ul>
Allongement de l'intervalle QTc (intervalle situé entre > 480 ms et 500 ms) (grade 2, voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> , <a href="#">9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</a> et <a href="#">8 EFFETS INDÉSIRABLES</a> )	<ul style="list-style-type: none"><li>• Surveiller et ajuster les taux d'électrolytes selon les indications cliniques.</li><li>• Evaluer et ajuster les médicaments concomitants ayant des effets connus sur l'allongement de l'intervalle QTc (voir <a href="#">9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</a>).</li><li>• Interrompre le traitement par TIBSOVO jusqu'à ce que l'intervalle QTc revienne à ≤ 480 ms.</li><li>• Reprendre le traitement à 500 mg de TIBSOVO une fois par jour après que l'intervalle QTc soit revenue à ≤ 480 ms.</li><li>• Réaliser un ECG au moins une fois par semaine pendant 2 semaines, et selon les indications cliniques après le retour de l'intervalle QTc à ≤ 480 ms.</li></ul>

<p>Allongement de l'intervalle QTc (intervalle &gt; 500 ms) (grade 3, voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>, <a href="#">9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</a> et <a href="#">8 EFFETS INDÉSIRABLES</a>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surveiller et ajuster les taux d'électrolytes selon les indications cliniques.</li> <li>• Evaluer et ajuster les médicaments concomitants ayant des effets connus sur l'allongement de l'intervalle QTc (voir <a href="#">9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</a>).</li> <li>• Interrompre le traitement par TIBSOVO et réaliser un ECG toutes les 24 h jusqu'à ce que l'intervalle QTc revienne à moins de 30 ms de la ligne de base ou <math>\leq 480</math> ms.</li> <li>• En cas d'allongement de l'intervalle QTc &gt; 550 ms, en complément de l'interruption du traitement par TIBSOVO déjà prévu, envisager de placer le patient sous une surveillance ECG continue jusqu'à ce que l'intervalle QTc revienne à des valeurs &lt; 500 ms.</li> <li>• Reprendre le traitement à 250 mg de TIBSOVO une fois par jour dès que l'intervalle QTc revienne à moins de 30 ms de la ligne de base ou <math>\leq 480</math> ms.</li> <li>• Réaliser un ECG au moins une fois par semaine pendant 2 semaines et au besoin selon les indications cliniques, une fois que l'intervalle QTc soit revenue à moins de 30 ms de la ligne de base ou <math>\leq 480</math> ms.</li> <li>• Si une étiologie alternative de l'allongement de l'intervalle QTc est identifiée, la dose peut être augmentée à 500 mg de TIBSOVO une fois par jour.</li> </ul>
<p>Allongement de l'intervalle QTc accompagné de signes ou de symptômes d'arythmie ventriculaire menaçant le pronostic vital (grade 4, voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>, <a href="#">9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</a> et <a href="#">8 EFFETS INDÉSIRABLES</a>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abandonner définitivement le traitement.</li> </ul>
<p>Autres effets indésirables (EI) de grade <math>\geq 3</math></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le traitement par TIBSOVO jusqu'à ce que l'EI redevienne de grade <math>\leq 1</math> ou revienne à sa valeur initiale, puis reprendre le traitement à raison de 500 mg/jour (EI de grade 3) ou de 250 mg/jour (EI de grade 4).</li> <li>• Si un EI de grade 3 réapparaît (une deuxième fois), ramener la dose quotidienne de TIBSOVO à 250 mg jusqu'à la disparition de l'EI, puis la porter de nouveau à 500 mg.</li> <li>• Si un EI de grade 3 réapparaît (une troisième fois) ou si un EI de grade 4 réapparaît, abandonner TIBSOVO.</li> </ul>

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



### **Patients atteints d'insuffisance rénale**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe]  $\geq 60$  à  $< 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou modérée (DFGe  $\geq 30$  à  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Aucune recommandation posologique n'a été établie chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

En présence d'insuffisance rénale sévère, il faut utiliser TIBSOVO avec prudence et surveiller étroitement l'état du patient (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique](#)).

### **Patients atteints d'insuffisance hépatique**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). Aucune recommandation posologique n'a été établie chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (classes B et C de Child-Pugh).

En présence d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, il faut utiliser TIBSOVO avec prudence et surveiller étroitement l'état du patient (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique](#)).

### **Personnes âgées ( $\geq 65$ ans)**

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients âgés ( $\geq 65$  ans, voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique](#)). Aucune donnée n'est disponible chez les patients âgés de 85 ans ou plus.

### **Enfants ( $< 18$ ans)**

Santé Canada n'a pas approuvé d'indication chez l'enfant.

## **4.4 Administration**

TIBSOVO doit être pris par voie orale une fois par jour environ 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 [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique](#)).

Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau.

## **4.5 Dose oubliée**

Si le patient oublie une dose, il doit la prendre dès que possible dans les 12 heures suivant le moment où il aurait dû prendre cette dose. Il ne doit pas prendre 2 doses en moins de 12 heures. Le jour suivant, il doit prendre TIBSOVO selon l'horaire habituel.

Si le patient vomit une dose, il ne doit pas prendre une autre dose pour remplacer celle qu'il a vomie. Le jour suivant, il doit prendre TIBSOVO selon l'horaire habituel.

## **5 SURDOSAGE**

Un éventuel surdosage est susceptible de se manifester par une exacerbation des effets indésirables du traitement par TIBSOVO (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il faut surveiller étroitement l'état du patient, incluant la réalisation d'ECG, et offrir les soins de soutien appropriés (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage par TIBSOVO.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé dosés à 250 mg	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, laque aluminium de carmin d'indigo, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale (anhydre), stéarate de magnésium, succinate d'acétate d'hypromellose et triacétine

TIBSOVO est un comprimé pelliculé bleu de forme ovale, long d'environ 18 mm, sur lequel sont gravées en creux les inscriptions « IVO » sur une face et « 250 » sur l'autre.

Les comprimés TIBSOVO sont offerts en flacon de polyéthylène haute densité (PEHD) pourvu d'une fermeture en polypropylène à l'épreuve des enfants et d'un opercule thermoscellé par induction en polyéthylène. Chaque flacon contient 60 comprimés pelliculés et un agent dessiccateur à base de gel de silice dans une cartouche en PEHD.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter [l'ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) de la section 3.

### **Généralités**

#### ***Syndrome de différenciation chez les patients ayant une leucémie aiguë myéloïde***

Des cas de syndrome de différenciation ont été observés après le traitement par TIBSOVO (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Le syndrome de différenciation peut mettre le pronostic vital en jeu ou être fatal en l'absence de traitement (voir ci-dessous et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Le syndrome de différenciation est associé à une prolifération et à une différenciation rapide des cellules myéloïdes. Ses symptômes comprennent les suivants : leucocytose non infectieuse, œdème périphérique, pyrexie, dyspnée, épanchement pleural, hypotension, hypoxie, œdème pulmonaire, pneumonite, épanchement péricardique, éruption cutanée, surcharge liquidienne, syndrome de lyse tumorale et hausse de la créatininémie. Les patients doivent être informés des signes et des symptômes du syndrome de différenciation, recevoir la consigne de communiquer immédiatement avec leur professionnel de la santé si ceux-ci se manifestent et être avertis de la nécessité d'avoir la carte d'alerte du patient sur eux en tout temps.

Au cours de l'étude AG120-009, le délai médian d'apparition du syndrome de différenciation a été de 20 jours. Le syndrome de différenciation est apparu dans un délai aussi tôt que 3 jours à 33 jours après l'initiation de la thérapie combinée.

En cas de syndrome de différenciation présumé, administrer des corticoïdes systémiques et surveiller

les paramètres hémodynamiques jusqu'à la résolution des symptômes pendant au moins 3 jours.

En présence de leucocytose, amorcer un traitement par hydroxyurée selon le protocole standard de l'établissement et leucaphérèse selon les indications cliniques (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Réduire les corticostéroïdes et l'hydroxyurée uniquement après la résolution des symptômes. Les symptômes du syndrome de différenciation peuvent réapparaître en cas d'arrêt prématuré du traitement aux corticoïdes et/ou hydroxyurée. Suspendre l'administration de TIBSOVO si des signes/symptômes sévères persistent plus de 48 heures après administration des corticoïdes systémiques, puis reprendre le traitement à 500 mg/jour de TIBSOVO lorsque les signes/symptômes sont modérés ou légers et que l'état clinique du patient s'améliore (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## **Cardiovasculaire**

### ***Allongement de l'intervalle QTc***

Des cas d'allongement de l'intervalle QTc ont été observés après le traitement par TIBSOVO (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Un ECG doit être réalisé avant l'initiation du traitement, au moins une fois par semaine pendant les 3 premières semaines de traitement, puis mensuellement par la suite si l'intervalle QTc reste  $\leq 480$  ms (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Toute anomalie de l'intervalle QTc doit être gérée rapidement (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). En cas de symptomatologie évocatrice, un ECG doit être réalisé selon les indications cliniques. Surveiller régulièrement les taux d'électrolytes. En cas de vomissements et/ou diarrhée sévères, une évaluation des anomalies électrolytiques sériques, en particulier l'hypokaliémie et le taux de magnésium, doit être réalisé.

Un allongement de l'intervalle QTc peut entraîner un risque accru d'arythmies ventriculaires, y compris de torsades de pointes. Une torsades de pointes est une tachyarythmie ventriculaire polymorphe. En général, le risque de torsades de pointes augmente avec le degré d'allongement de l'intervalle QTc produit par le médicament. Si elles sont soutenues, les torsades de pointes peuvent évoluer vers la fibrillation ventriculaire et la morte subite d'origine cardiaque.

Les facteurs de risque des torsades de pointes dans la population générale sont, notamment, les suivants : sexe féminin, âge  $\geq 65$  ans, intervalle QTc initial allongé, présence de variants génétiques modifiant les canaux ioniques cardiaques ou les protéines régulatrices (en particulier des syndromes du QT long congénitaux), antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque avant l'âge de 50 ans, cardiopathie (p. ex. ischémie myocardique ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, maladie du système de conduction), antécédents d'arythmies, déséquilibres électrolytiques (p. ex. hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie), affections menant à des déséquilibres électrolytiques (p. ex. vomissements persistants, troubles de l'alimentation), bradycardie, manifestations neurologiques aiguës (p. ex. hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral [AVC], traumatisme intracrânien), diabète et neuropathie autonome.

Les patients doivent être informés du risque d'allongement de l'intervalle QT, des signes et symptômes qui sont y associés (palpitations, étourdissements, syncope ou même arrêt cardiaque) et de la nécessité de communiquer immédiatement avec leur professionnel de la santé si ceux-ci apparaissent.

L'administration concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc et d'inhibiteurs 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 (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). En l'absence de solution de rechange appropriée de ces médicaments, il faut traiter le patient avec prudence et surveiller étroitement son état afin de détecter tout allongement de l'intervalle QTc. Un ECG doit être réalisé avant l'administration concomitante et ensuite selon les indications cliniques. La dose de TIBSOVO doit être réduite à 250 mg une fois par jour si l'administration concomitante d'un inhibiteur modéré ou puissant du CYP3A4 ne peut être évitée.

Si l'administration de furosémide est cliniquement justifiée pour traiter des signes/symptômes d'un syndrome de différenciation, il faut surveiller étroitement l'état du patient afin de détecter tout déséquilibre électrolytique et tout allongement de l'intervalle QTc.

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive ou démontrant des anomalies électrolytiques doivent être surveillés étroitement, en réalisant périodiquement des ECG et en surveillant le taux des électrolytes au cours du traitement par TIBSOVO.

Le traitement par TIBSOVO doit être définitivement arrêté si l'intervalle QTc s'allonge et que des signes ou des symptômes d'arythmie menaçant le pronostic vital apparaissent (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

TIBSOVO doit être utilisé avec prudence chez les patients dont le taux d'albumine est inférieur à la normale ou dont le poids est insuffisant.

### **Dépendance/tolérance**

#### ***Intolérance au lactose***

TIBSOVO contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares tels que l'intolérance au galactose, le déficit total en lactase ou la malabsorption du glucose-galactose doivent éviter de prendre ce médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

TIBSOVO influe peu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une fatigue et des étourdissements ont été observés chez certains patients prenant TIBSOVO (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)) 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.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

#### ***Patients atteints d'insuffisance hépatique***

L'innocuité et l'efficacité de TIBSOVO n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (classes B et C de Child-Pugh). Il faut utiliser TIBSOVO avec prudence chez tout patient atteint d'insuffisance hépatique modérée ou sévère et surveiller étroitement l'état d'un tel patient (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique](#)).

### **Rénal**

#### ***Patients atteints d'insuffisance rénale sévère***

L'innocuité et l'efficacité de TIBSOVO n'ont pas été établies chez les patients présentant une

insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Il faut utiliser TIBSOVO avec prudence chez tout patient atteint d'insuffisance rénale sévère et surveiller étroitement l'état d'un tel patient (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique](#)).

### **Santé reproductive : Potentiel des hommes et des femmes**

Les femmes aptes à procréer doivent subir un test de grossesse avant de commencer le traitement par TIBSOVO et doivent éviter de devenir enceintes pendant le traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Les femmes aptes à procréer et les hommes ayant des partenaires aptes à 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.

TIBSOVO peut diminuer la concentration sanguine des contraceptifs hormonaux (p. ex. noréthindrone et éthinylestradiol) et, par conséquent, il est recommandé d'associer les contraceptifs hormonaux à une autre méthode de contraception de type barrière (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### **Fertilité**

Il n'existe aucune donnée sur l'effet de l'ivosidenib sur la fertilité chez l'humain. Aucune étude menée chez l'animal n'a visé à évaluer l'effet de l'ivosidenib sur la fertilité. Des effets indésirables sur les organes reproducteurs ont été observés au cours d'une étude de la toxicité de doses multiples de 28 jours (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). La pertinence clinique de ces effets est inconnue.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

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 les effets toxiques de l'ivosidenib sur la reproduction (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

L'emploi de TIBSOVO est déconseillé pendant la grossesse et chez la femme apte à procréer qui n'utilise pas un moyen de contraception efficace. Il faut informer la patiente du risque éventuel pour le fœtus si elle prend TIBSOVO pendant la grossesse ou si elle (ou la partenaire d'un patient de sexe masculin traité) devient enceinte pendant le traitement et jusqu'à un mois après l'administration de la dernière dose.

### **7.1.2 Allaitement**

On ne sait pas si l'ivosidenib et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Aucune étude menée chez l'animal n'a porté sur l'excrétion de l'ivosidenib et de ses métabolites dans le lait. Le risque pour les nouveau-nés et les nourrissons ne peut pas 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.

### 7.1.3 Enfants

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

### 7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée entre les personnes âgées de 65 ans ou plus et les sujets plus jeunes quant à l'efficacité ou à l'innocuité de TIBSOVO. Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients âgés ( $\geq 65$  ans; voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique](#)). Aucune donnée n'est disponible chez les patients âgés de 85 ans ou plus.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

#### ***Leucémie aigüe myéloïde nouvellement diagnostiquée, TIBSOVO en association avec l'azacitidine***

L'innocuité de TIBSOVO en association avec l'azacitidine a été évaluée auprès de patients atteints de LAM, dans le cadre de l'étude AG120-C-009. Les patients ont reçu au moins une dose de TIBSOVO à 500 mg par jour, ou un placebo. La durée médiane du traitement par TIBSOVO en association avec l'azacitidine a été de 6 mois (plage de 0 à 33 mois).

Les effets indésirables les plus fréquents ont été les vomissements (22 %), la neutropénie (19 %), l'allongement de l'intervalle QT sur l'ECG (19 %), le syndrome de différenciation (14 %) et la thrombocytopénie (14 %).

Les effets indésirables graves ont été le syndrome de différenciation (8 %), la neutropénie (1 %) et la thrombocytopénie (1 %).

Des effets indésirables mortels sont survenus chez 15 % des patients sous TIBSOVO, notamment des cas de pneumonie et d'hémorragie intracrânienne (3 %), et des cas de COVID-19, de choc septique, d'accident vasculaire cérébral ischémique, de convulsions, de syndrome de défaillance multiviscérale, d'adénocarcinome et d'embolie pulmonaire (1 %). Aucun de ces effets indésirables n'a été considéré par l'investigateur comme étant lié au traitement.

Chez les patients traités par TIBSOVO en association avec l'azacitidine, la fréquence d'abandon du traitement par TIBSOVO en raison d'effets indésirables a été de 6 %. Les effets indésirables ayant conduit à l'abandon du traitement ont été la thrombocytopénie (3 %), l'allongement de l'intervalle QT sur l'ECG et la neutropénie (1 %).

La fréquence des interruptions du traitement par TIBSOVO en raison d'effets indésirables a été de 31 %. Les effets indésirables ayant conduit à l'interruption du traitement ont été la neutropénie (19 %), l'allongement de l'intervalle QT sur l'ECG (8 %), la thrombocytopénie (7 %), la leucopénie (3 %) et le syndrome de différenciation (3 %).

La fréquence des réductions de la dose de TIBSOVO en raison d'effets indésirables a été de 18 %. Les effets indésirables ayant conduit à une réduction de la dose ont été l'allongement de l'intervalle QT sur l'ECG (10 %), la neutropénie (7 %) et la thrombocytopénie (1 %).

### **Cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique préalablement traité**

L'innocuité de TIBSOVO a été évaluée dans le cadre de l'étude AG120-C-005, menée auprès de patients atteints de cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique ayant déjà été traité. Les patients ont reçu au moins une dose de TIBSOVO à 500 mg une fois par jour, ou un placebo. La durée médiane du traitement par TIBSOVO a été de 2,8 mois (extrêmes de 0,1 et 45,1 mois).

Les effets indésirables les plus fréquents ont été la diarrhée (23 %), les nausées (23 %) et la fatigue (20 %).

Les effets indésirables graves ont été l'allongement de l'intervalle QT sur l'ECG, l'hyperbilirubinémie et l'ictère cholestatique (1 %).

Des effets indésirables mortels sont survenus chez 5 % des patients sous TIBSOVO, notamment des cas de sepsie (2 %) et de pneumonie, d'occlusion intestinale, d'embolie pulmonaire et d'encéphalopathie hépatique (1 %). Aucun de ces effets indésirables n'a été considéré par l'investigateur comme étant lié au traitement.

Chez les patients recevant TIBSOVO, la fréquence d'abandon du traitement dû à des effets indésirables a été de 1 %. L'effet indésirable ayant motivé l'abandon a été l'hyperbilirubinémie (1 %).

La fréquence des interruptions du traitement par TIBSOVO en raison d'effets indésirables a été de 2 %. Les effets indésirables ayant conduit à une interruption du traitement ont été la fatigue (2 %) et l'ictère cholestatique (1 %).

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

## **8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

### **Étude AG120-C-009 (leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée, TIBSOVO en association avec l'azacitidine)**

Le profil d'innocuité de TIBSOVO a été évalué auprès de patients atteints de LAM nouvellement diagnostiquée dans le cadre de l'étude AG120-C-009, un essai de phase III avec randomisation et contrôlé par placebo. Au total, 72 patients ont été traités par TIBSOVO (500 mg par jour) en association avec l'azacitidine, et 74 patients ont reçu un placebo et de l'azacitidine. Les effets indésirables et les anomalies biologiques les plus fréquents observés au cours de l'étude AG120-C-009 sont présentés au [Tableau 3](#).

**Tableau 3. Effets indésirables signalés chez  $\geq 5\%$  des patients atteints de LAM nouvellement diagnostiquée traités par TIBSOVO en association avec l'azacitidine au cours de l'étude clinique AG120-C-009 (N = 72)<sup>1,2</sup>**

Organe, système ou appareil Terme privilégié	TIBSOVO + azacitidine (N = 72) n (%)	Placebo + azacitidine (avant permutation) (N = 74) n (%)
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Vomissements <sup>3</sup>	16 (22)	10 (14)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		
Neutropénie	14 (19)	5 (7)
Thrombocytopénie	10 (14)	6 (8)
Syndrome de différenciation	10 (14)	6 (8)
Leucocytose	7 (10)	2 (3)
Leucopénie	4 (6)	1 (1)
<b>Investigations</b>		
Allongement de l'intervalle QT sur l'ECG	14 (19)	2 (3)
<b>Affections du système nerveux</b>		
Céphalées	4 (6)	0
<b>Affections psychiatriques</b>		
Insomnie	4 (6)	1 (1)

<sup>1</sup> Date limite de collecte des données : 30 juin 2022.

<sup>2</sup> Les effets indésirables liés à l'AG120/au placebo sont inclus, sans égard au lien avec l'azacitidine. Le lien a été évalué par les investigateurs.

<sup>3</sup> Le terme groupé comprend : vomissements et haut-le-cœur.

#### **Étude AG120-C-005 (cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique préalablement traité)**

Le profil d'innocuité de TIBSOVO a été évalué dans le cadre de l'étude AG120-C-005, menée auprès de patients atteints de cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique préalablement traité (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Les patients ont reçu au moins une dose de TIBSOVO à 500 mg une fois par jour (N = 123) ou un placebo (N = 59). Les effets indésirables et les anomalies biologiques les plus fréquents observés au cours de l'étude AG120-C-005 sont présentés au [Tableau 4](#).

**Tableau 4. Effets indésirables signalés chez  $\geq 5\%$  des patients atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique traités par TIBSOVO au cours de l'étude clinique AG120-C-005 (N = 123)<sup>1,2</sup>**

Organe, système ou appareil Terme privilégié	TIBSOVO (N = 123) n (%)	Placebo (N = 59) n (%)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		
Anémie	6 (5)	0
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Nausées	28 (23)	9 (15)
Diarrhée	28 (23)	5 (8)
Douleur abdominale <sup>3</sup>	12 (10)	3 (5)
Vomissements <sup>4</sup>	12 (10)	8 (14)



<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>		
Fatigue <sup>5</sup>	24 (20)	7 (12)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Baisse de l'appétit	11 (9)	4 (7)
<b>Investigations</b>		
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	6 (5)	1 (2)
Allongement de l'intervalle QT sur l'ECG	8 (7)	1 (2)
<b>Affections du système nerveux</b>		
Céphalées	10 (8)	1 (2)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Éruption cutanée <sup>6</sup>	7 (6)	2 (3)

<sup>1</sup> Date de verrouillage final de la base de données : 21 juin 2021.

<sup>2</sup> Les effets indésirables liés à l'AG120/au placebo sont inclus. Le lien a été évalué par les investigateurs.

<sup>3</sup> Le terme groupé comprend : douleur abdominale, douleur abdominale haute, gêne abdominale, douleur abdominale basse, gêne épigastrique et sensibilité abdominale (et douleur gastro-intestinale dans le groupe placebo seulement).

<sup>4</sup> Le terme groupé comprend : vomissements et haut-le-cœur.

<sup>5</sup> Le terme groupé comprend : asthénie et fatigue.

<sup>6</sup> Le terme groupé comprend : éruption cutanée, éruption cutanée maculopapuleuse, érythème, éruption cutanée maculeuse, dermatite exfoliative généralisée, éruption cutanée d'origine médicamenteuse et hypersensibilité au médicament.

### **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques**

#### **Leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée traitée par TIBSOVO en association avec l'azacitidine**

**Autres effets indésirables (tous grades confondus) signalés chez moins de 5 % des patients traités par l'association TIBSOVO et azacitidine pour une LAM nouvellement diagnostiquée**

**Affections du système nerveux** : étourdissements (4 %), neuropathie périphérique (4 % – terme groupé qui comprend la neuropathie périphérique, la neuropathie périphérique sensitive et la paresthésie)

#### **Cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique préalablement traité**

**Autres effets indésirables (tous grades confondus) signalés chez moins de 5 % des patients traités par TIBSOVO pour un cholangiocarcinome**

**Affections gastro-intestinales** : ascite (1 %)

**Affections hépatobiliaires** : ictère cholestatique (1 %), hyperbilirubinémie (1 %)

**Investigations** : hausse de la bilirubinémie (3 %), hausse du taux d'alanine aminotransférase (2 %), diminution du nombre de globules blancs (3 %), baisse du nombre de plaquettes (1 %)

**Affections du système nerveux** : neuropathie périphérique (4 % – terme groupé qui comprend la neuropathie périphérique, la neuropathie périphérique sensitive et la paresthésie)

## 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

### Conclusions de l'essai clinique

#### Leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée traitée par TIBSOVO en association avec l'azacitidine

**Tableau 5. Aggravation de résultats de laboratoire anormaux<sup>1,2</sup> particuliers par rapport au départ observée chez ≥ 10 % des patients atteints de LAM qui ont reçu l'association TIBSOVO + azacitidine au cours de l'étude AG120-C-009 – paramètres hématologiques**

Paramètre	TIBSOVO + azacitidine		Placebo + azacitidine	
	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Baisse du nombre de leucocytes	46 (64)	41 (57)	48 (65)	44 (59)
Baisse du nombre de plaquettes	43 (60)	34 (47)	53 (72)	42 (57)
Baisse de l'hémoglobémie	41 (57)	34 (47)	52 (70)	44 (59)
Baisse du nombre de neutrophiles	19 (26)	18 (25)	25 (34)	23 (32)
Hausse du nombre de lymphocytes	18 (25)	1 (1)	8 (11)	1 (1)
Baisse du nombre de lymphocytes	41 (57)	23 (32)	50 (68)	28 (38)

<sup>1</sup> Un résultat de laboratoire anormal s'entend d'un paramètre nouvellement anormal ou qui s'est aggravé d'au moins un grade par rapport au départ, ou encore d'un paramètre anormal dont la valeur initiale est inconnue.

<sup>2</sup> Le dénominateur utilisé pour calculer les pourcentages correspond au nombre de sujets traités évaluable selon les critères CTCAE pour chaque paramètre dans chaque groupe de traitement.

**Tableau 6. Aggravation de résultats de laboratoire anormaux<sup>1,2</sup> particuliers par rapport au départ observée chez ≥ 10 % des patients atteints de LAM qui ont reçu l'association TIBSOVO + azacitidine au cours de l'étude AG120-C-009 – paramètres biochimiques**

Paramètre	TIBSOVO + azacitidine		Placebo + azacitidine	
	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Baisse de l'albuminémie	31 (43)	3 (4)	44 (59)	5 (7)
Baisse du taux de bicarbonate	21 (30)	1 (1)	20 (27)	0
Hausse de la bilirubinémie	16 (22)	4 (6)	16 (22)	1 (1)
Hausse de la glycémie	41 (57)	9 (13)	35 (47)	8 (11)
Baisse de la phosphatémie	29 (40)	7 (10)	27 (36)	9 (12)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	26 (36)	0	18 (24)	0
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	14 (19)	0	24 (32)	0
Baisse de la magnésémie	29 (40)	1 (1)	22 (30)	0
Hausse de la magnésémie	8 (11)	0	9 (12)	1 (1)
Hausse de la calcémie	14 (19)	2 (3)	5 (7)	2 (3)
Baisse de la calcémie	29 (40)	4 (6)	32 (43)	4 (5)

Hausse du taux de phosphatase alcaline	24 (33)	0	24 (32)	1 (1)
Hausse de la kaliémie	22 (31)	4 (6)	10 (14)	1 (1)
Baisse de la kaliémie	23 (32)	4 (6)	32 (43)	12 (16)
Hausse de la créatininémie	25 (35)	2 (3)	31 (42)	1 (1)
Baisse de la natrémie	32 (44)	11 (15)	34 (46)	13 (18)

<sup>1</sup> Un résultat de laboratoire anormal s'entend d'un paramètre nouvellement anormal ou qui s'est aggravé d'au moins un grade par rapport au départ, ou encore d'un paramètre anormal dont la valeur initiale est inconnue.

<sup>2</sup> Le dénominateur utilisé pour calculer les pourcentages correspond au nombre de sujets traités évaluable selon les critères CTCAE pour chaque paramètre dans chaque groupe de traitement.

Un allongement de l'intervalle QT sur l'ECG a été signalé et jugé lié à TIBSOVO chez 19 % des 72 patients atteints de LAM nouvellement diagnostiquée qui ont reçu TIBSOVO en association avec l'azacitidine au cours de l'étude AG120-C-009. Des effets indésirables de grade 3 ou plus sont survenus chez 10 % des patients. D'après l'analyse des ECG, 17 % des patients traités par TIBSOVO en association avec l'azacitidine, qui avaient subi au moins une évaluation par ECG après le début de l'étude, ont eu un intervalle QTc > 500 ms et 26 % ont présenté un allongement de l'intervalle QTc > 60 ms par rapport à la valeur initiale ([Tableau 7](#)). Un allongement de l'intervalle QT sur l'ECG a entraîné l'abandon du traitement par TIBSOVO chez 1 % des patients, tandis qu'une interruption du traitement et une réduction de la dose ont été nécessaires chez 8 % et 10 % des patients, respectivement. Le délai médian avant l'apparition d'un allongement de l'intervalle QT jugé lié à TIBSOVO chez les patients traités par TIBSOVO a été de 31 jours. L'allongement de l'intervalle QT sur l'ECG est survenu dans un délai allant de 4 jours seulement à 27 mois après l'instauration du traitement.

**Tableau 7. Résumé des valeurs notables observées sur l'ECG pendant la période de traitement (ensemble d'analyse de l'innocuité de l'étude AG120-C-009)**

Critères définis comme paramètres à l'ECG	TIBSOVO + azacitidine n (%)	Placebo + azacitidine n (%)
QTcF (ms)		
Allongement > 30 ms par rapport à la valeur initiale	46 (66)	28 (39)
Allongement > 60 ms par rapport à la valeur initiale	18 (26)	10 (14)
> 450	45 (63)	25 (35)
> 480	19 (26)	6 (8)
> 500	12 (17)	2 (3)

Abréviations – ECG : électrocardiogramme; QTcF : intervalle QT corrigé pour la fréquence cardiaque à l'aide de la formule de Fridericia.

## Cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique préalablement traité

**Tableau 8. Résultats de laboratoire anormaux particuliers observés chez ≥ 10 % des patients qui ont reçu TIBSOVO au cours de l'étude AG120-C-005<sup>1</sup> – paramètres hématologiques**

Paramètre	TIBSOVO		Placebo	
	Tous grades n (%)	Grade > 3 n (%)	Tous grades (%)	Grade > 3 n (%)
Baisse de l'hémoglobémie	48 (40)	9 (8)	14 (25)	0

<sup>1</sup> Un résultat de laboratoire anormal s'entend d'un paramètre nouvellement anormal ou qui s'est aggravé d'au moins un grade par rapport au départ, ou encore d'un paramètre anormal dont la valeur initiale est inconnue.

**Tableau 9. Résultats de laboratoire anormaux particuliers observés chez ≥ 10 % des patients qui ont reçu TIBSOVO au cours de l'étude AG120-C-005<sup>1</sup> – paramètres biochimiques**

Paramètre	TIBSOVO		Placebo	
	Tous grades n (%)	Grade > 3 n (%)	Tous grades n (%)	Grade > 3 n (%)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	41 (34)	5 (4)	14 (24)	1 (2)
Hausse de la bilirubinémie	36 (30)	15 (13)	11 (19)	2 (3)

<sup>1</sup> Un résultat de laboratoire anormal s'entend d'un paramètre nouvellement anormal ou qui s'est aggravé d'au moins un grade par rapport au départ, ou encore d'un paramètre anormal dont la valeur initiale est inconnue.

Un allongement de l'intervalle QT sur l'ECG a été signalé et jugé lié à TIBSOVO chez 7 % des 123 patients atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique qui ont reçu TIBSOVO en monothérapie au cours de l'étude AG120-C-005. D'après l'analyse des ECG, 2 % des patients ont présenté un intervalle QTc > 500 ms et 5 %, un allongement de l'intervalle QTc > 60 ms par rapport à la valeur initiale (Tableau 10). Une réduction de la dose a été nécessaire pour la prise en charge de signes/symptômes chez 3 % des patients. Le délai médian avant l'apparition d'un allongement de l'intervalle QT jugé lié à TIBSOVO chez les patients recevant TIBSOVO en monothérapie a été de 30 jours. L'allongement de l'intervalle QT sur l'ECG est survenu dans un délai allant de 1 jour seulement à 23 mois après l'instauration du traitement.

**Tableau 10. Résumé des valeurs notables observées à l'ECG pendant la période de traitement – population atteinte d'un cholangiocarcinome (ensemble d'analyse de l'innocuité)**

Critères définis comme paramètres sur l'ECG	TIBSOVO n (%)	Placebo n (%)
QTcF (ms)		
Allongement > 30 ms par rapport à la valeur initiale	53 (43)	10 (17)
Allongement > 60 ms par rapport à la valeur initiale	6 (5)	0
> 450	53 (43)	11 (19)

> 480	8 (7)	0
> 500	3 (2)	0

Abréviations – ECG : électrocardiogramme; QTcF : intervalle QT corrigé pour la fréquence cardiaque à l'aide de la formule de Fridericia.

### 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Aucun nouvel effet indésirable n'a été observé après la mise en marché.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.3 Interactions médicament-comportement

TIBSOVO influe peu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### 9.4 Interactions médicament-médicament

La liste de médicaments figurant au tableau ci-dessous est fondée sur des rapports de cas ou d'études d'interactions médicamenteuses, ou sur le risque de survenue d'interactions de gravité et d'importance prévisibles (et qui constituent des contre-indications).

**Tableau 11. Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles**

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
<b>Inducteurs puissants du CYP3A4</b> (p. ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, millepertuis [ <i>Hypericum perforatum</i> ])	T	Diminution prévisible des concentrations plasmatiques d'ivosidenib	L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 est susceptible de diminuer la concentration plasmatique de TIBSOVO. L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 avec TIBSOVO est contre-indiquée (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> ). Aucune étude clinique évaluant le comportement pharmacocinétique de TIBSOVO en présence d'un inducteur du CYP3A4 n'a été réalisée.

<p><b>Inhibiteurs modérés du CYP3A4</b> (p. ex. aprépitant, ciclosporine, diltiazem, érythromycine, fluconazole, pamplemousse et jus de pamplemousse, isavuconazole, vérapamil)</p> <p><b>Inhibiteurs puissants du CYP3A4</b> (p. ex. clarithromycine, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, ritonavir, voriconazole)</p>	<p>EC; T</p>	<p>Augmentation des concentrations plasmatiques d'ivosidenib</p> <p>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 fait augmenter l'aire sous la courbe (ASC) de l'ivosidenib de 169 % (IC à 90 % : 145-195) sans modification de la <math>C_{max}</math>.</p>	<p>Cet effet peut accroître le risque d'allongement de l'intervalle QTc et il faut donc, dans la mesure du possible, envisager des solutions de rechange appropriées autres que des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 pendant le traitement par TIBSOVO. En l'absence de solution de rechange appropriée, il faut traiter les patients avec prudence et surveiller étroitement leur état afin de détecter tout allongement de l'intervalle QTc. Si la prise d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 ne peut être évitée, la dose recommandée de TIBSOVO doit être ramenée à 250 mg une fois par jour (voir <a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a> et <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>).</p>
<p><b>Médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc</b> (p. ex. antiarythmiques, fluoroquinolones, antagonistes des récepteurs 5HT<sub>3</sub>, antifongiques triazolés)</p>	<p>T</p>		<p>L'administration concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc peut accroître le risque d'allongement de l'intervalle QTc et doit être évitée dans la mesure du possible pendant le traitement par TIBSOVO.</p> <p>En l'absence de solution de rechange appropriée, il faut traiter les patients avec prudence et surveiller étroitement leur état afin de détecter tout allongement de l'intervalle QTc (voir <a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a> et <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>).</p>

<p><b>Interactions avec les transporteurs</b></p>	<p>T</p>	<p>L'ivosidenib est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et a le potentiel d'induire la P-gp. L'ivosidenib n'est pas un substrat de la BCRP (protéine de résistance du cancer du sein) ni des transporteurs hépatiques OATP1B1 et OATP1B3. L'ivosidenib n'inhibe pas la BCRP, l'OAT1 ni l'OCT2. L'ivosidenib inhibe l'OAT3, l'OATP1B1, l'OATP1B3 et la P-gp.</p>	<p>TIBSOVO a le potentiel de modifier l'exposition générale aux substances actives qui sont principalement transportées par la P-gp (p. ex. dabigatran). L'administration concomitante de dabigatran et de TIBSOVO est contre-indiquée.</p> <p>TIBSOVO pourrait augmenter l'exposition générale aux substrats de l'OAT3 ou de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3. L'administration concomitante de substrats de l'OAT3 (p. ex. benzylpénicilline, furosémide) ou de substrats sensibles de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3 (p. ex. atorvastatine, pravastatine et rosuvastatine) doit être évitée autant que possible durant le traitement par TIBSOVO. Les patients doivent être traités avec prudence si le recours à une solution de rechange appropriée est impossible.</p> <p>Si l'administration de furosémide est cliniquement justifiée pour traiter des signes ou des symptômes d'un syndrome de différenciation, il faut surveiller étroitement l'état du patient afin de détecter tout déséquilibre électrolytique et tout allongement de l'intervalle QTc.</p>
---	----------	--	---

<p><b>Enzymes du cytochrome P450 (CYP)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Substrats du CYP3A4 ayant une marge thérapeutique étroite</b> (alfentanil, ciclosporine, évérolimus, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, tacrolimus)</li> <li>• <b>Substrats du CYP2B6 ayant une marge thérapeutique étroite</b> (cyclophosphamide, ifosfamide, méthadone)</li> <li>• <b>Substrats du CYP2C8 ayant une marge thérapeutique étroite</b> (paclitaxel, pioglitazone, repaglinide)</li> <li>• <b>Substrats du CYP2C9 ayant une marge thérapeutique étroite</b> (phénytoïne, warfarine)</li> <li>• <b>Substrats du CYP2C19</b> (oméprazole)</li> </ul>	T	<p>L'ivosidenib induit le CYP3A4, le CYP2B6, le CYP2C8 et le, CYP2C9 et pourrait induire le CYP2C19.</p> <p>L'administration concomitante d'ivosidenib entraînera une diminution des concentrations générales des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes.</p>	<p>Recourir à d'autres médicaments qui ne sont pas des substrats sensibles du CYP3A4, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9 ou du CYP2C19 pendant le traitement par TIBSOVO.</p> <p>S'il n'est pas possible d'éviter l'administration concomitante de TIBSOVO avec des médicaments qui sont des substrats sensibles du CYP3A4, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9 ou du CYP2C19, il faut surveiller l'état des patients afin de détecter toute perte d'efficacité de ces médicaments.</p> <p>(voir <a href="#">10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique.</a>)</p> <p>Il ne faut pas utiliser des antifongiques qui sont des substrats du CYP3A4 avec TIBSOVO en raison d'une perte prévisible de leur efficacité.</p> <p>TIBSOVO peut diminuer la concentration générale des contraceptifs hormonaux qui sont des substrats du CYP3A4 (p. ex. noréthindrone et éthinylestadiol) 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 <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières</a>).</p>
--	---	--	--



<b>Substrats des uridine diphosphate glucuronosyl-transférases (UGT)</b> (p. ex. lamotrigine, raltégravir)	T	L'ivosidenib a le potentiel d'induire les UGT et peut réduire l'exposition générale aux substrats des UGT.	Des solutions de rechange appropriées autres que des substrats des UGT doivent être envisagées au cours du traitement par TIBSOVO. Si l'emploi de tels médicaments ne peut être évité, il faut surveiller l'état des patients pour détecter toute perte d'efficacité des substrats des UGT.
---	---	--	---

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

### Médicaments qui modifient les taux d'électrolytes

TIBSOVO doit être employé avec prudence avec des médicaments qui peuvent réduire les taux d'électrolytes et probablement augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QTc. Il faut surveiller les taux d'électrolytes et les maintenir dans la plage normale pour atténuer ce risque.

### Médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque

La bradycardie peut accroître le risque d'allongement de l'intervalle QTc et de survenue de torsades de pointes. La prudence s'impose si TIBSOVO est utilisé en concomitance avec des médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque. La fréquence cardiaque doit être surveillée et maintenue dans la plage normale.

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Une étude des interactions médicament-aliment a montré que l'administration de TIBSOVO à 500 mg avec un repas riche en matières grasses et en calories a augmenté la  $C_{max}$  et l' $ASC_T$  d'environ 98 % et 26 %, respectivement, mais n'a pas eu d'effet important sur le  $T_{max}$ , comparativement à l'administration de TIBSOVO à jeun.

Le pamplemousse et le jus de pamplemousse peuvent faire augmenter les concentrations plasmatiques de TIBSOVO.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

L'existence d'interactions entre TIBSOVO et des plantes médicinales n'a pas été établie. Le millepertuis pourrait interagir avec TIBSOVO.

### 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

L'existence d'interactions entre TIBSOVO et les tests de laboratoire n'a pas été établie.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

L'ivosidenib est un inhibiteur de la forme mutée de l'enzyme IDH1. L'enzyme IDH1 mutée convertit l'alpha-cétoglutarate ( $\alpha$ -CG) en 2-hydroxyglutarate (2-HG) qui bloque la différenciation cellulaire et favorise la tumorigenèse dans les hémopathies malignes et autres tumeurs malignes. Le mode d'action

de l'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.

## 10.2 Pharmacodynamie

Des doses multiples d'ivosidenib à raison de 500 mg par jour ont diminué les concentrations plasmatiques de 2-HG chez les patients atteints d'hémopathies malignes et de cholangiocarcinome avec IDH1 muté à des niveaux se rapprochant de ceux observés chez les sujets sains. Dans la moelle osseuse de patients atteints d'hémopathies malignes et dans les biopsies tumorales de patients atteints de cholangiocarcinome, la réduction moyenne (% coefficient de variation [%CV]) des concentrations de 2-HG était de 93,1 % (11,1 %) et de 82,2 % (32,4 %), respectivement.

Une analyse fondée sur un modèle concentration-QTc d'ivosidenib, construit à partir des données de 3 séries d'ECG recueillies chez 136 patients atteints d'une LAM R/R, a permis de prévoir un allongement de l'intervalle QTc dépendant de la concentration en ivosidenib d'environ 16,1 ms (IC à 90 % [13,3-18,9]) à la  $C_{max}$  à l'état d'équilibre, chez 173 patients atteints d'hémopathies malignes avancées, principalement de LAM R/R, qui avaient reçu 500 mg d'ivosidenib une fois par jour. Un modèle concentration-QTc, généré au moyen des données de 3 séries d'ECG recueillies chez 101 patients atteints de tumeurs solides (cholangiocarcinome dans 45,5 % des cas) a permis de prévoir 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, à partir des données groupées d'une étude de phase I et d'une étude de phase III chez 166 patients atteints d'un cholangiocarcinome (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

## 10.3 Pharmacocinétique

**Tableau 12. Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'ivosidenib à l'état d'équilibre chez les patients atteints de cholangiocarcinome ou de LAM traités par TIBSOVO**

	$C_{max}$	$T_{max}$ <sup>a</sup>	$t_{1/2}$ (h)	ASC	Cl/F	Vc/F
<b>Moyenne (CV) – Cholangiocarcinome</b>	4799 ng/mL (33 %)	2 h	129 h (102 %)	86 382 (34 %)	6,1 L/h (31 %)	3,20 L/kg (47,8 %)
<b>Moyenne (CV) – LAM</b>	6145 ng/mL (34 %)	2 h	98 h (42 %)	106 326 (41 %)	4,6 L/h (35 %)	2,97 L/kg (25,9 %)

ASC : aire sous la courbe; Cl/F : clairance apparente;  $C_{max}$  : concentration maximale; CV : coefficient de variation;  $t_{1/2}$  : demi-vie;  $T_{max}$  : temps écoulé avant l'obtention de la  $C_{max}$ ; Vc/F : volume de distribution apparent

<sup>a</sup>  $T_{max}$  exprimé sous forme de médiane.

Au total, 10 essais cliniques ont contribué à la caractérisation de la pharmacologie clinique de l'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 l'ivosidenib en association avec l'azacitidine. Les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués dans le plasma et l'urine. Les propriétés pharmacodynamiques ont été évaluées dans le plasma, l'urine, les pièces de biopsie tumorale et la moelle osseuse (uniquement pour les essais réalisés chez les patients ayant une tumeur maligne au stade avancé).

À l'état d'équilibre, le comportement pharmacocinétique de l'ivosidenib (500 mg) est 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 l'ivosidenib en association avec l'azacitidine et chez les patients ayant un cholangiocarcinome.

Chez les patients ayant une LAM nouvellement diagnostiquée et traités par l'ivosidenib (dose quotidienne de 500 mg) en association avec l'azacitidine, la  $C_{max}$  moyenne à l'état d'équilibre était de 6145 ng/mL (CV : 34 %) et l'ASC moyenne à l'état d'équilibre était de 106 326 ng·h/mL (CV : 41 %).

Chez les patients ayant un cholangiocarcinome, la  $C_{max}$  moyenne était de 4060 ng/mL (CV : 45 %) après la prise d'une dose unique de 500 mg et de 4799 ng/mL (CV : 33 %) à l'équilibre pour 500 mg/jour. L'ASC était de 86 382 ng·h/mL (CV : 34 %).

Les rapports 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 l'ivosidenib en association avec l'azacitidine et d'environ 1,5 pour l'ASC et 1,2 pour la  $C_{max}$  chez les patients ayant un cholangiocarcinome et recevant l'ivosidenib à la dose de 500 mg/jour. L'état d'équilibre a été atteint dans les 14 jours suivant l'administration de doses quotidiennes uniques. Des augmentations significatives de la  $C_{max}$  de l'ivosidenib (d'environ 98 %) et de l'ASC<sub>T</sub> (d'environ 26 %) ont été observées après l'administration d'une dose unique de comprimés dosés à 500 mg d'ivosidenib avec un repas riche en matières grasses (environ 900 à 1000 calories, contenant de 56 % à 60 % de lipides) à des volontaires sains (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [9.5 Interactions médicament-aliment et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### **Distribution**

D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de la population, le volume de distribution apparent moyen de l'ivosidenib à l'état d'équilibre ( $V_c/F$ ) est de 3,20 L/kg (CV : 47,8 %) chez les patients ayant une LAM nouvellement diagnostiquée et recevant l'ivosidenib avec l'azacitidine et de 2,97 L/kg (CV : 25,9 %) chez les patients ayant un cholangiocarcinome recevant l'ivosidenib seul.

### **Métabolisme**

L'ivosidenib est le composant principal (> 92 %) de la radioactivité totale dans le plasma de sujets sains. Il est principalement métabolisé par des voies oxydatives dépendant en grande partie du CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par les voies de la N-désalkylation et de l'hydrolyse.

L'ivosidenib induit le CYP3A4 (y compris son propre métabolisme), le CYP2B6, le CYP2C8 et le CYP2C9 et pourrait induire le CYP2C19 et les UGT. Par conséquent, il pourrait diminuer l'exposition générale aux substrats de ces enzymes (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [7.1 Populations particulières](#)).

L'ivosidenib est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et a le potentiel d'induire la P-gp. L'ivosidenib n'est pas un substrat de la BCRP (protéine de résistance du cancer du sein) ni des transporteurs hépatiques OATP1B1 et OATP1B3 (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

L'ivosidenib inhibe l'OAT3, l'OATP1B1, l'OATP1B3 et la P-gp. L'ivosidenib n'inhibe pas la BCRP, l'OAT1 ni l'OCT2 (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

## Élimination

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

Chez les patients ayant un cholangiocarcinome, l'élimination apparente moyenne de l'ivosidenib à l'état d'équilibre est de 6,1 L/h (31 %), et la 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  $C_{max}$  de l'ivosidenib augmentent de manière moins que proportionnelle à la dose après l'administration de doses de 200 mg à 1 200 mg une fois par jour (de 0,4 à 2,4 fois la dose recommandée).

## Populations et états pathologiques particuliers

- **Personnes âgées** : Aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'ivosidenib n'a été observé chez les patients âgés jusqu'à 84 ans. Le comportement pharmacocinétique de l'ivosidenib est inconnu chez les patients de 85 ans ou plus (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- **Insuffisance hépatique** : D'après la classification NCI, aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur la pharmacocinétique de l'ivosidenib chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. La pharmacocinétique de l'ivosidenib en présence d'insuffisance hépatique modérée ou sévère n'est pas connue chez les patients ayant une LAM nouvellement diagnostiquée ou un cholangiocarcinome. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique stratifiée par classe de Child-Pugh (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- **Insuffisance rénale** : L'insuffisance rénale légère ou modérée ( $DFGe \geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur le comportement pharmacocinétique de l'ivosidenib. Le comportement pharmacocinétique de l'ivosidenib n'a pas été établi chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ( $DFGe < 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou traités par dialyse (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- **Autres** : Aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'ivosidenib n'a été observé en fonction du sexe, de la race, du poids corporel ou de l'indice de performance ECOG.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à une température de 15 à 30° C. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune exigence particulière.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

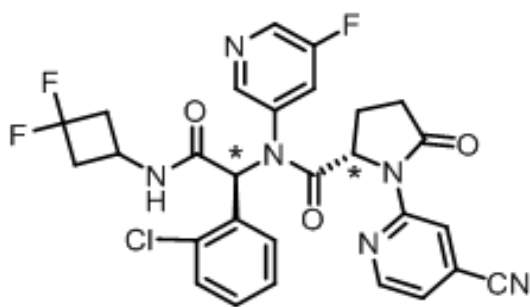
#### Substance pharmaceutique

Nom propre/dénomination commune : ivosidenib

Nom chimique : glycinamide, 1-(4-cyano-2-pyridinyl)-5-oxo-L-prolyl-2-(2-chlorophényle)-N-(3,3-difluorocyclobutyl)-N2-(5-fluoro-3-pyridinyl)-, (2S)-

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>, 583,0 g/mol

Formule de structure :



\* centre stéréogène

Propriétés physicochimiques : Solide cristallin de couleur blanche à jaune pâle, pratiquement insoluble dans les solutions aqueuses (dans l'eau) ayant un pH de 1,2 à 7,4

### 14 ESSAIS CLINIQUES

#### 14.1 Essais cliniques par indication

##### **Leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée, TIBSOVO en association avec l'azacitidine**

L'efficacité et l'innocuité de TIBSOVO ont été évaluées au cours d'une étude clinique multicentrique, avec randomisation, à double insu et contrôlée par placebo (étude AG120-C-009) chez 146 patients adultes ayant une LAM jamais traitée auparavant et présentant une mutation IDH1 non admissibles à une chimiothérapie d'induction intensive compte tenu de la présence d'au moins un des critères suivants : âge de 75 ans ou plus, indice fonctionnel de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 2, maladie cardiaque ou pulmonaire sévère, insuffisance hépatique avec bilirubinémie > 1,5 fois la limite supérieure de la normale, élimination de la créatinine < 45 mL/min ou autre comorbidité. Une analyse centralisée des mutations génétiques visant à confirmer la présence de mutation IDH1 a été réalisée chez tous les patients à partir des échantillons de moelle osseuse et/ou de sang périphérique. Les patients ont été randomisés pour recevoir 500 mg de TIBSOVO ou un placebo d'aspect identique par voie orale une fois par jour avec 75 mg/m<sup>2</sup>/jour d'azacitidine 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 l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

**Tableau 13. Résumé des caractéristiques démographiques des patients et des caractéristiques de la maladie dans les essais cliniques portant sur l'emploi de TIBSOVO en association avec l'azacitidine pour le traitement de la LAM nouvellement diagnostiquée**

	<b>TIBSOVO + azacitidine N = 72</b>	<b>Placebo + azacitidine N = 74</b>
<b>Caractéristiques démographiques</b>		
<b>Âge en ans, médiane (min.; max.)</b>	76 (58; 84)	76 (45; 94)
<b>Catégories d'âge, n (%)</b>		
< 65 ans	4 (6)	4 (5)
65 ans à < 75 ans	29 (40)	27 (36)
≥ 75 ans	39 (54)	43 (58)
<b>Sexe, n (%)</b>		
Masculin	42 (58)	38 (51)
Féminin	30 (42)	36 (49)
<b>Race, n (%)</b>		
Asiatique	15 (21)	19 (26)
Blanche	12 (17)	12 (16)
Noire ou afro-américaine	0	2 (3)
Autre	1 (1)	1 (1)
Non mentionnée	44 (61)	40 (54)
<b>Caractéristiques de la maladie</b>		
<b>IF ECOG, n (%)</b>		
0	14 (19)	10 (14)
1	32 (44)	40 (54)
2	26 (36)	24 (32)
<b>Mutation du gène <i>IDH1</i><sup>1</sup>, n (%)</b>		
R132C	45 (63)	51 (69)
R132H	14 (19)	12 (16)
R132G	6 (8)	4 (5)
R132L	3 (4)	0
R132S	2 (3)	6 (8)
Type sauvage	1 (1)	0
Donnée manquante	1 (1)	1 (1)
<b>Risque cytogénétique<sup>2</sup>, n (%)</b>		
Favorable	3 (4)	7 (9)
Intermédiaire	48 (67)	44 (59)
Défavorable	16 (22)	20 (27)
Autre	3 (4)	1 (1)
Donnée manquante	2 (3)	2 (3)
<b>Patients dépendants des transfusions au départ<sup>3</sup>, n (%)</b>	39 (54)	40 (54)
<b>Type de LAM, n (%)</b>		
LAM <i>de novo</i>	54 (75)	53 (72)
LAM secondaire	18 (25)	21 (28)
LAM liée au traitement	2 (3)	1 (1)

LAM liée à un SMD	10 (14)	12 (16)
LAM liée à un NMP	4 (6)	8 (11)

IDH : isocitrate déshydrogénase; IF ECOG : indice fonctionnel selon l'Eastern Cooperative Oncology Group; max. : maximum; min. : minimum; NMP : néoplasme myéloprolifératif; SMD : syndrome myélodysplasique.

<sup>1</sup> À l'aide des résultats de l'épreuve de confirmation RealTime IDH1 d'Abbott.

<sup>2</sup> Risque cytogénétique : lignes directrices du National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

<sup>3</sup> Les patients étaient définis comme dépendants des transfusions au départ s'ils avaient reçu toute transfusion de globules rouges ou de plaquettes dans les 56 jours précédant la première dose de TIBSOVO.

L'évaluation de l'efficacité reposait 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 d'évaluation de l'efficacité ([Tableau 14](#) et [Figure 1](#)).

**Tableau 14. Données sur l'efficacité chez les patients ayant une LAM nouvellement diagnostiquée, TIBSOVO en association avec l'azacitidine**

Critère d'évaluation	TIBSIVO (500 mg/jour) + azacitidine N = 72	Placebo + azacitidine N = 74
<b>Survie sans événement, n (%)</b>	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)
Rapport des risques instantanés <sup>1</sup> (IC à 95 %)	0,33 (0,16 à 0,69)	
<b>Survie globale, n (%)</b>	28 (38,9)	46 (62,2)
SG médiane, mois (IC à 95 %)	24,0 (11,3 à 34,1)	7,9 (4,1 à 11,3)
Rapport des risques instantanés <sup>1</sup> (IC à 95 %)	0,44 (0,27 à 0,73)	
<b>Rémission complète, n (%)</b>	34 (47,2)	11 (14,9)
IC à 95 % <sup>2</sup>	(35,3 à 59,3)	(7,7 à 25,0)
Rapport de cotes <sup>3</sup> (IC à 95 %)	4,76 (2,15 à 10,50)	
<b>Taux de RC + RCh, n (%)</b>	38 (52,8)	13 (17,6)
IC à 95 % <sup>2</sup>	(40,7 à 64,7)	(9,7 à 28,2)
Rapport de cotes <sup>3</sup> (IC à 95 %)	5,01 (2,32 à 10,81)	
<b>Taux de RC + RCi, n (%)</b>	39 (54,2)	12 (16,2)
IC à 95 % <sup>2</sup>	(42,0 à 66,0)	(8,7 à 26,6)
Rapport de cotes <sup>3</sup> (IC à 95 %)	5,90 (2,69 à 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.

<sup>1</sup> Le rapport des risques instantanés 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

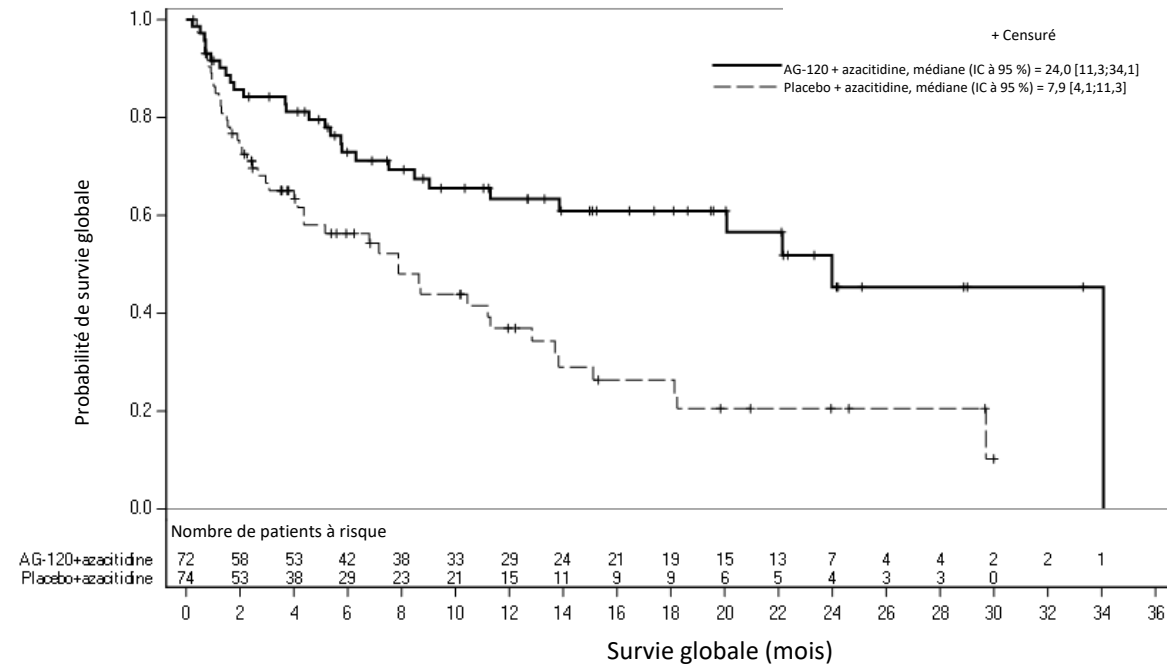
placebo + azacitidine comme dénominateur. (Statut LAM et région géographique). La valeur de p unilatéral devait être < 0,0017 pour franchir le seuil de signification statistique.

<sup>2</sup> L'IC du pourcentage est calculé avec la méthode de Clopper-Pearson (binomiale exacte).

<sup>3</sup> 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**

AG120 = ivosidenib



AG120 = ivosidenib

Une analyse actualisée de la SG effectuée sur 64,2 % (N = 95) des événements a permis de constater que TIBSOVO associé à l'azacitidine est plus efficace que le placebo associé à l'azacitidine pour ce qui est de la survie globale, la SG médiane se chiffrant à 29,3 et à 7,9 mois, respectivement (rapport des risques instantanés de 0,42; IC à 95 % : [0,27-0,65]).

### **Cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique préalablement traité**

L'efficacité de TIBSOVO a été évaluée au cours d'un essai clinique de phase III multicentrique, avec randomisation (2:1), à double insu et contrôlé par placebo (essai AG120-C-005) chez 185 patients adultes ayant un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec mutation IDH1 R132, dont la maladie avait progressé après au moins 1 mais pas plus de 2 schémas de traitement antérieurs incluant au moins un schéma 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 TIBSOVO à 500 mg par voie orale une fois par jour ou un placebo d'aspect identique jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. La randomisation a été stratifiée en fonction du nombre de traitements antérieurs (1 ou 2). Les patients admissibles randomisés dans le groupe placebo ont été autorisés à rejoindre le groupe



TIBSOVO après la progression radiologique de la maladie selon l'évaluation de l'investigateur.

**Tableau 15. Résumé des caractéristiques démographiques des patients et des caractéristiques de la maladie dans les essais cliniques portant sur le cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique préalablement traité**

	<b>Placebo (N = 61)</b>	<b>TIBSOVO (N = 124)</b>
<b>Caractéristiques démographiques</b>		
Âge en ans, médiane (min.; max.)	63,0 (40; 83)	61 (33; 80)
<b>Catégorie d'âge, n (%)</b>		
< 45 ans	3 (5)	11 (9)
45 à < 65 ans	33 (54)	67 (54)
≥ 65 ans	25 (41)	46 (37)
<b>Sexe, n (%)</b>		
Masculin	24 (39)	44 (36)
Féminin	37 (61)	80 (65)
<b>Race, n (%)</b>		
Asiatique	8 (13)	15 (12)
Blanche	35 (57)	70 (57)
Autre	1 (2)	4 (3)
Donnée manquante	17 (28)	35 (28)
<b>Caractéristiques de la maladie</b>		
<b>IF ECOG au départ, n (%)</b>		
0	19 (31)	49 (40)
1 à 3	42 (69)	75 (60)
<b>Mutation du gène <i>IDH1</i><sup>1</sup>, n (%)</b>		
R132C	45 (74)	84 (68)
R132G	6 (10)	17 (14)
R132H	2 (3)	0
R132L	7 (12)	21 (17)
R132S	1 (2)	2 (2)
<b>Type de cholangiocarcinome au moment du diagnostic, n (%)</b>		
Intrahépatique	58 (95)	111 (90)
Extrahépatique et périhilaire	1 (2)	5 (4)
Inconnu	2 (3)	8 (7)
<b>Strate de randomisation, n (%)</b>		
1 traitement antérieur	33 (54)	66 (53)
2 traitements antérieurs	28 (46)	58 (47)
<b>Étendue de la maladie au moment de la sélection, n (%)</b>		
Locale/régionale	5 (8)	9 (7)
Métastatique <sup>2</sup>	56 (92)	115 (93)
<b>Endoprothèse biliaire au moment de la sélection, n (%)</b>		
Oui	7 (11)	14 (11)
Non	54 (89)	110 (89)

Présence d'ascite au moment de la sélection, n (%)		
Oui	13 (21)	34 (27)
Non	48 (79)	90 (73)

Abréviations – IDH : isocitrate déshydrogénase; IF ECOG : indice fonctionnel selon l'Eastern Cooperative Oncology Group; max. : maximum; min. : minimum.

<sup>1</sup> D'après une analyse du statut mutationnel du gène IDH1 effectuée par un laboratoire central.

<sup>2</sup> Une maladie à la fois locale/régionale et métastatique est considérée comme étant métastatique.

Le critère d'évaluation 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 toutes causes.

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

Les données sur l'efficacité sont résumées au [Tableau 16](#).

**Tableau 16. Données sur l'efficacité chez les patients ayant un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique**

Critère d'évaluation	TIBSOVO (500 mg/jour)	Placebo
<b>Survie sans progression (SSP) selon l'évaluation du CRI</b>	<b>N = 124</b>	<b>N = 61</b>
<b>Événements, n (%)</b>	76 (61)	50 (82)
Progression de la maladie	64 (52)	44 (72)
Décès	12 (10)	6 (10)
<b>SSP médiane, mois (IC à 95 %)</b>	2,7 (1,6 à 4,2)	1,4 (1,4 à 1,6)
<b>Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)<sup>1</sup></b>	0,37 (0,25 à 0,54)	
<b>Valeur de p<sup>2</sup></b>	< 0,0001	
<b>Taux de SSP (%)<sup>3</sup></b>		
À 6 mois	32,0	NE
À 12 mois	21,9	NE
<b>Survie globale<sup>4</sup></b>	<b>N = 126</b>	<b>N = 61</b>
<b>Décès, n (%)</b>	100 (79)	50 (82)
<b>SG médiane, mois (IC à 95 %)</b>	10,3 (7,8 à 12,4)	7,5 (4,8 à 11,1)
<b>Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)<sup>1</sup></b>	0,79 (0,56 à 1,12)	
<b>Valeur de p<sup>2</sup></b>	0,093	

CRI : centre de radiologie indépendant; IC : intervalle de confiance; NE : non estimable.

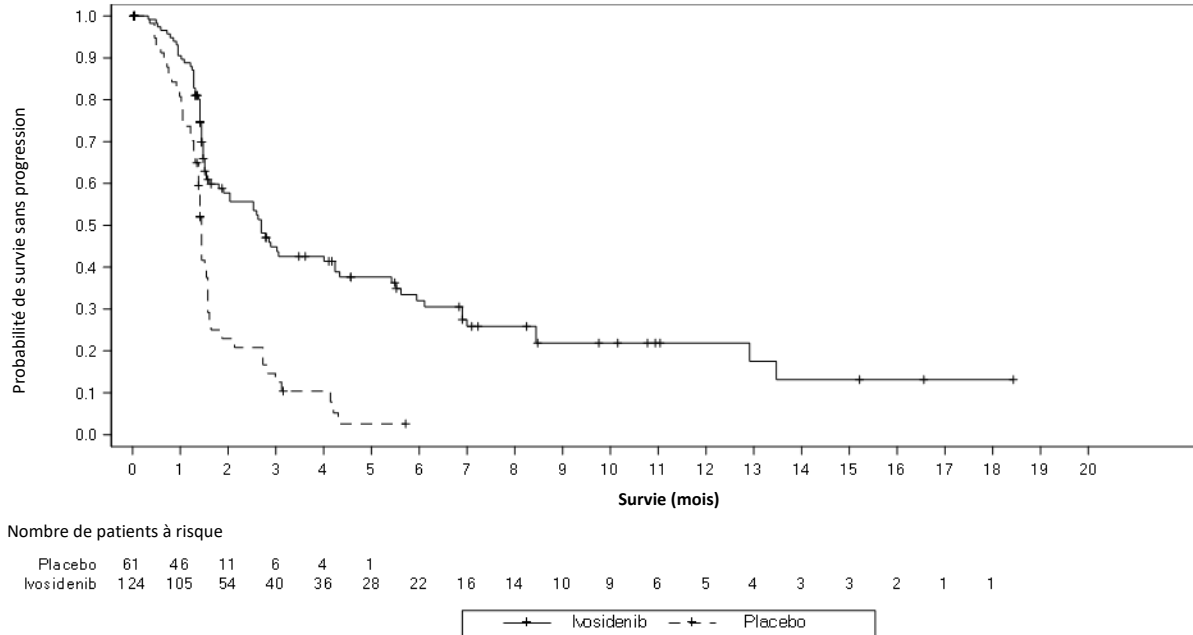
<sup>1</sup> Le rapport des risques instantanés est calculé à partir du modèle de régression de Cox stratifié. Le facteur de stratification est le nombre de schémas de traitement reçus dans le passé au moment de la randomisation.

<sup>2</sup> La valeur de p est calculée à partir du test unilatéral de Mantel-Haenszel stratifié sans ajustement pour le changement de groupe (« permutation »). Le facteur de stratification est le nombre de schémas de traitement reçus dans le passé au moment de la randomisation.

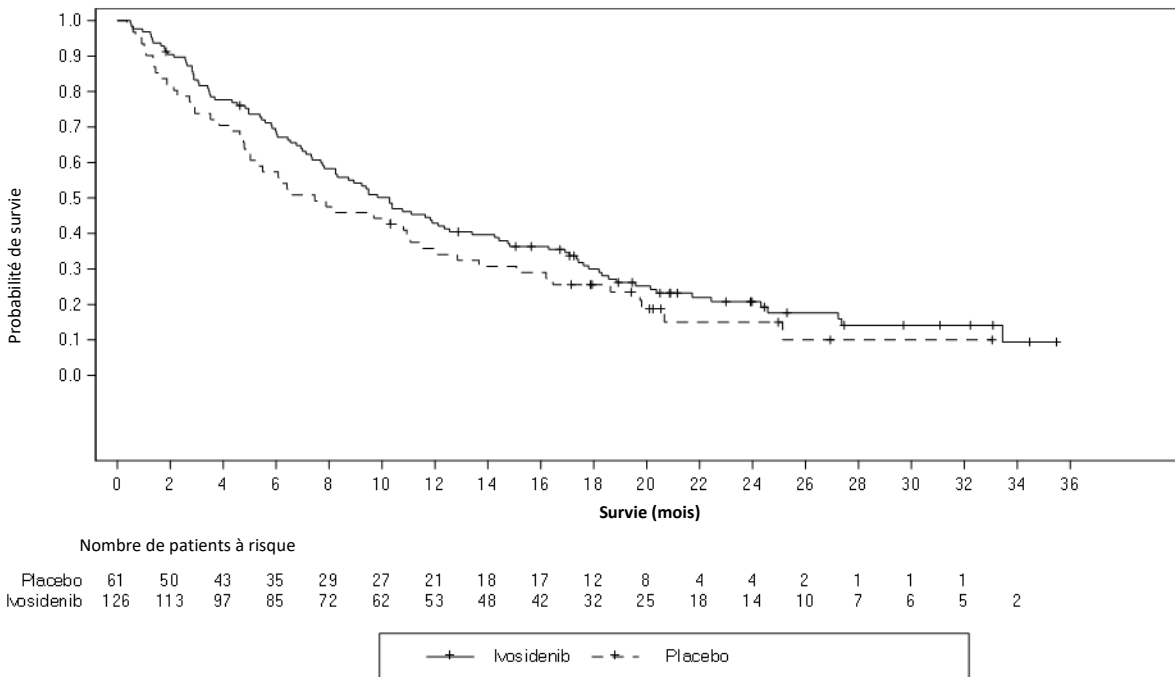
<sup>3</sup> Selon l'estimation de Kaplan-Meier. Aucun patient randomisé dans le groupe placebo n'a survécu sans que la maladie progresse pendant 6 mois ou plus.

<sup>4</sup> Les résultats de SG présentés correspondent à ceux de l'analyse finale de la SG (basée sur 150 décès; date limite de collecte des données : 31 mai 2020), qui a eu lieu 16 mois après l'analyse finale de la SSP (date limite de collecte 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**



## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### **Toxicologie générale :**

#### Pharmacologie de l'innocuité

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

#### Toxicité de doses multiples

Au cours d'études réalisées chez l'animal à des expositions cliniquement pertinentes, l'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 dans la rate), des effets toxiques gastro-intestinaux, des anomalies thyroïdiennes (hypertrophie/hyperplasie des cellules folliculaires chez les rats), des effets toxiques hépatiques (élévation des taux de 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 touchant le système hématologique, le système gastro-intestinal et les reins étaient réversibles, tandis que les effets toxiques touchant le foie, la rate et la thyroïde étaient toujours présents à la fin de la période de récupération.

### **Cancérogénicité :**

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée avec l'ivosidenib.

### **Génotoxicité :**

L'ivosidenib ne s'est pas révélé mutagène ni clastogène dans les tests classiques de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*.

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

Aucune étude des effets de l'ivosidenib sur la fertilité n'a été réalisée. Durant l'étude sur la toxicité de doses multiples de 28 jours chez le rat, une atrophie utérine a été observée chez les femelles exposées à des doses non tolérées donnant lieu à une exposition environ 1,7 fois plus élevée que l'exposition clinique (sur la base de l'ASC); cette atrophie a été réversible après une période de récupération de 14 jours. Une dégénérescence testiculaire a été observée chez les mâles exposés à des doses non tolérées donnant lieu à une exposition 1,2 fois plus élevée que l'exposition clinique (sur la base de l'ASC) chez les animaux euthanasiés prématurément.

Au cours d'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, on a observé des effets toxiques chez les mères, 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 que l'ivosidenib traverse le placenta et se retrouve dans le plasma fœtal. Chez le rat et le lapin, les doses sans effet nocif observé sur le développement embryo-fœtal étaient respectivement 0,4 fois et 1,4 fois supérieures à l'exposition clinique (basée sur l'ASC).

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

<sup>Pr</sup>**TIBSOVO**<sup>®</sup>

**Comprimés d'ivosidenib**

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **TIBSOVO** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **TIBSOVO**.

### Mises en garde et précautions importantes

#### **Syndrome de différenciation chez les patients ayant une leucémie aiguë myéloïde (LAM) :**

TIBSOVO peut provoquer une maladie grave appelée « **syndrome de différenciation** » chez les patients ayant une LAM. 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
- éruption cutanée
- diminution de production d'urine
- sensation vertigineuse ou étourdissements
- prise de poids rapide
- gonflement des bras ou des jambes

Ces symptômes peuvent être les signes du syndrome de différenciation. Chez les patients ayant une LAM, le syndrome de différenciation est survenu jusqu'à 33 jours après le début du traitement par TIBSOVO.

Une carte d'alerte du patient est incluse dans l'emballage de TIBSOVO pour vous renseigner ainsi que votre professionnel de la santé sur le syndrome de différenciation et les symptômes que vous pourriez ressentir. Veillez à toujours avoir cette carte avec vous. Assurez-vous de la conserver dans un endroit sûr. Présentez cette carte à tout professionnel de la santé impliqué dans votre traitement afin de l'informer que vous prenez TIBSOVO.

#### **Problèmes de cœur :**

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]).

#### **Consultez d'urgence un médecin en cas de sensation vertigineuse, d'étourdissements, de palpitations ou d'évanouissement après avoir pris TIBSOVO.**

Pendant le traitement, indiquez aux professionnels de la santé que vous consultez que vous prenez TIBSOVO avant de commencer un nouveau traitement, car il peut augmenter le risque d'un rythme cardiaque anormal.

Votre professionnel de la santé devra vérifier l'activité électrique de votre cœur avant et pendant le traitement par TIBSOVO.

Il est possible que votre professionnel de la santé diminue votre dose de TIBSOVO ou qu'il interrompe temporairement ou définitivement votre traitement si vous présentez certains effets secondaires.

#### **Pour quoi TIBSOVO est-il utilisé?**

TIBSOVO est utilisé pour traiter les patients adultes ayant :

- une leucémie aiguë myéloïde (LAM), soit un cancer touchant les globules blancs;
  - Chez ces patients, TIBSOVO est prescrit en association avec un autre médicament anticancéreux appelé « azacitidine ».
- un cancer des voies biliaires (également appelé « cholangiocarcinome »), soit les canaux qui transportent la bile du foie à l'intestin;
  - TIBSOVO est utilisé seul pour traiter les patients dont le cancer des voies biliaires s'est étendu à d'autres parties du corps (cancer métastatique) et qui ont déjà reçu 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.

### Comment TIBSOVO agit-il?

TIBSOVO contient de l'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 ». Cette protéine contribue à la production d'énergie pour les cellules. En cas de mutation du gène IDH1, la protéine IDH1 est modifiée et ne fonctionne plus correctement. Voilà 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.

### Quels sont les ingrédients dans TIBSOVO?

Ingrédient médicamenteux : ivosidenib

Ingrédients non médicinaux : silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, succinate d'acétate d'hypromellose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, laurylsulfate de sodium, hypromellose, laque aluminium de carmin d'indigo, lactose monohydraté, dioxyde de titane et triacétine.

### TIBSOVO est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés: 250 mg

### Ne prenez pas TIBSOVO si:

- Vous êtes **allergique** à l'**ivosidenib** ou à l'un des **autres ingrédients** contenus dans ce médicament;
- vous prenez déjà des médicaments tels que :
  - le millepertuis (un produit à base de plante utilisé pour traiter la dépression et l'anxiété)
  - la rifampicine (utilisé pour traiter les infections bactériennes)
  - médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (par exemple, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne).
- vous êtes né avec un problème cardiaque congénital appelé « syndrome du QTc long congénital », affection qui provoque des battements cardiaques rapides et irréguliers
- vous avez des antécédents familiaux de mort subite ou un rythme cardiaque anormal ou irrégulier au niveau des ventricules (arythmie ventriculaire);

- vous avez une activité électrique anormale sévère de votre cœur qui affecte son rythme appelée « allongement de l'intervalle QTc ».

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TIBSOVO, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :**

- vous avez des problèmes cardiaques ou des antécédents familiaux de problèmes cardiaques
- votre professionnel de la santé vous a déjà dit que vous avez des taux d'électrolytes anormaux (tels que sodium, potassium, calcium ou magnésium);
- vous prenez certains médicaments qui peuvent affecter votre cœur, tels que :
  - des médicaments utilisés pour normaliser les battements cardiaques (antiarythmiques);
  - des médicaments utilisés pour le traitement des infections bactériennes (antibiotiques) ou fongiques (antifongiques);
  - des médicaments pour traiter les nausées et vomissements.
- vous avez des problèmes aux reins;
- vous avez des problèmes au foie;
- vous avez une intolérance au lactose, car TIBSOVO contient du lactose.
- vous êtes enceinte ou pourriez le devenir, ou si votre partenaire est enceinte. TIBSOVO peut nuire au bébé à naître.
  - Les femmes susceptibles de tomber enceintes ou les hommes ayant des partenaires susceptibles de tomber enceintes doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par TIBSOVO et pendant au moins 1 mois après l'arrêt définitif du traitement.
  - **Consultez votre professionnel de la santé ou votre infirmière au sujet des méthodes contraceptives qui vous conviennent le mieux à vous et à votre partenaire.**
  - Si vous êtes enceinte, croyez l'être ou projetez de le devenir pendant votre traitement par TIBSOVO, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé.
- vous allaitez. Vous NE DEVEZ PAS allaiter pendant votre traitement par TIBSOVO et pendant au moins 1 mois après l'arrêt définitif du traitement. On ne sait pas si TIBSOVO passe dans le lait maternel.

**Autres mises en garde à connaître :**

**Enfants et adolescents :**

TIBSOVO NE DOIT PAS être utilisé chez les patients de moins de 18 ans. On ne dispose d'aucune donnée sur son emploi chez des patients de ce groupe d'âge.

**Analyses et surveillance :**

Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé avant, pendant et après votre traitement par TIBSOVO lors de visites régulières.

- Il vous fera passer des tests sanguins avant et pendant le traitement par TIBSOVO.
- Il vérifiera si vous présentez des signes et des symptômes de problèmes cardiaques.

Votre professionnel de la santé vérifiera également l'activité électrique de votre cœur avant et pendant le traitement par TIBSOVO.

- Il surveillera vos battements cardiaques en vous faisant passer un électrocardiogramme (ECG –



test visant à enregistrer l'activité électrique de votre cœur) avant le début du traitement par TIBSOVO, une fois par semaine pendant les trois premières semaines de traitement, puis tous les mois.

- Votre professionnel de la santé pourrait vous faire passer des ECG supplémentaires au besoin.
- Si vous commencez à prendre certains médicaments qui peuvent affecter votre cœur, vous subirez un ECG avant de commencer le traitement et pendant le traitement avec le nouveau médicament, au besoin.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines :**

TIBSOVO peut nuire à votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des outils ou des machines. Si vous vous sentez mal après avoir pris TIBSOVO, évitez de conduire et d'utiliser des outils ou des machines tant que vous ne vous sentez pas mieux.

#### **Grossesse, allaitement et fertilité :**

TIBSOVO NE DOIT PAS être utilisé chez les femmes enceintes, car il peut nuire au bébé à naître.

Les femmes aptes à procréer doivent subir un test de grossesse avant de commencer le traitement par TIBSOVO et doivent éviter de tomber enceintes pendant le traitement.

Si vous êtes enceinte, croyez l'être ou projetez de le devenir pendant votre traitement par TIBSOVO, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé.

Les femmes susceptibles de tomber enceintes ou les hommes ayant des partenaires susceptibles de tomber enceintes doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par TIBSOVO et pendant au moins 1 mois après l'arrêt définitif du traitement.

- TIBSOVO peut altérer l'efficacité des contraceptifs hormonaux.
- Si vous ou votre partenaire utilisez des contraceptifs oraux (« la pilule »), des timbres contraceptifs, des implants ou d'autres contraceptifs hormonaux, vous devez aussi employer une méthode de barrière (telle que des condoms ou un diaphragme) afin de prévenir une grossesse.
- Consultez votre professionnel de la santé au sujet des méthodes contraceptives qui vous conviennent le mieux à vous et à votre partenaire.

Vous NE DEVEZ PAS allaiter pendant votre traitement par TIBSOVO et pendant au moins 1 mois après l'arrêt définitif du traitement. On ne sait pas si TIBSOVO passe dans le lait maternel.

Il n'y a pas de données sur l'effet potentiel de TIBSOVO sur votre capacité à avoir des enfants (fertilité). Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des inquiétudes au sujet de votre fertilité.

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

#### **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec TIBSOVO :**

- antibiotiques contre les infections bactériennes comme l'érythromycine, la clarithromycine, la ciprofloxacine et la lévofloxacine;
- warfarine (utilisée pour empêcher la formation de caillots sanguins);
- médicaments contre les infections fongiques comme l'itraconazole, le kétoconazole, le

- fluconazole, l'isavuconazole, le posaconazole et le voriconazole;
- médicaments qui agissent sur le rythme cardiaque (antiarythmiques) comme le diltiazem, le vérapamil et la quinidine;
  - médicaments utilisés pour arrêter les nausées et les vomissements (antiémétiques) comme l'aprépitant, l'ondansétron, le tropisétron et le granisétron;
  - médicaments utilisés après une greffe d'organe (immunosuppresseurs) comme la cyclosporine, l'évérolimus, le sirolimus et le tacrolimus;
  - médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) comme le ritonavir;
  - alfentanil (utilisé pour l'anesthésie en chirurgie);
  - fentanyl (servant à traiter les douleurs intenses);
  - pimozide (servant à traiter la schizophrénie);
  - médicaments utilisés contre le cancer comme le cyclophosphamide, l'ifosfamide et le paclitaxel;
  - méthadone (utilisée en cas de dépendance à la morphine ou à l'héroïne, ou de douleurs intenses);
  - médicaments utilisés contre le diabète de type 2 comme la pioglitazone et le repaglinide;
  - oméprazole (utilisé contre les ulcères gastriques et le reflux gastro-œsophagien);
  - furosémide (servant à traiter l'accumulation de liquide appelée « œdème »);
  - médicaments utilisés pour traiter des taux élevés de cholestérol appelés « statines » comme l'atorvastatine, la pravastatine et la rosuvastatine;
  - lamotrigine (utilisée contre l'épilepsie);
  - contraceptifs hormonaux (utilisés pour prévenir les grossesses);
  - pamplemousse et jus de pamplemousse.

#### **Comment prendre TIBSOVO :**

- Prenez toujours le médicament exactement comme votre professionnel de la santé vous a indiqué de le faire. En cas de doute, vérifiez auprès de lui.
- Prenez les comprimés par voie orale à peu près à la même heure chaque jour.
- Ne mangez rien dans les 2 heures qui précèdent et dans l'heure qui suit la prise de TIBSOVO.
- Avalez les comprimés entiers avec de l'eau.
- Si vous vomissez après avoir pris votre dose habituelle, NE PRENEZ PAS de comprimés supplémentaires. Prenez la prochaine dose comme d'habitude le jour suivant.
- Il est possible que votre professionnel de la santé diminue votre dose de TIBSOVO ou qu'il interrompe temporairement ou définitivement votre traitement si vous présentez certains effets secondaires.
- N'ARRÊTEZ PAS de prendre TIBSOVO avant d'en avoir discuté avec votre médecin.

#### **Dose habituelle :**

- Prenez 2 comprimés dosés à 250 mg (500 mg TIBSOVO) par la bouche une fois par jour, à peu près à la même heure chaque jour.

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

#### **Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de TIBSOVO, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

#### **Dose oubliée :**

- Si vous oubliez une dose de TIBSOVO, prenez les comprimés dès que possible, sauf si la dose suivante doit être prise dans les 12 heures.
- **NE PRENEZ PAS** deux doses de TIBSOVO en moins de 12 heures.
- Prenez la prochaine dose comme d'habitude le jour suivant.

#### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TIBSOVO?**

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez TIBSOVO. Certains de ces effets pourraient survenir pendant la prise de TIBSOVO ou TIBSOVO avec l'azacitidine. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

#### **Les effets secondaires les plus courants chez les adultes atteints de LAM traités par TIBSOVO en association avec l'azacitidine comprennent les suivants :**

- faible taux de plaquettes sanguines qui peut entraîner des saignements et des ecchymoses (thrombocytopénie)
- taux élevé de globules blancs (leucocytose)
- diminution du nombre de globules blancs (leucopénie)
- difficulté à dormir (insomnie)
- maux de tête
- étourdissements
- atteinte nerveuse des bras et des jambes provoquant des douleurs ou des engourdissements, une sensation de brûlure et des picotements (neuropathie périphérique)

#### **Les effets secondaires les plus courants chez les adultes atteints de cholangiocarcinome traités par TIBSOVO comprennent les suivants :**

- fatigue
- nausées
- douleur abdominale
- diarrhée
- baisse de l'appétit
- accumulation de liquide dans l'abdomen (ascite)
- diminution du nombre de globules rouges (anémie)
- maux de tête
- atteinte nerveuse des bras et des jambes provoquant des douleurs ou des engourdissements, une sensation de brûlure et des picotements (neuropathie périphérique)
- éruption cutanée

- hausse du taux sanguin de bilirubine (un produit de dégradation des globules rouges) pouvant entraîner un jaunissement de la peau et du blanc des yeux (jaunisse)
- modifications des résultats aux tests de la fonction hépatique (hausse des taux d'aspartate aminotransférase et d'alanine aminotransférase)
- diminution du nombre de globules blancs
- baisse du nombre de plaquettes
- accumulation de bile entraînant le jaunissement de la peau ou du blanc des yeux [jaunisse](ictère cholestatique)

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>TRÈS COURANT</b>			
<b>Syndrome de différenciation :</b> fièvre, toux, difficulté à respirer, éruption cutanée, diminution de la production d'urine, étourdissements ou sensation vertigineuse, prise de poids rapide, gonflement des bras ou des jambes			✓
<b>Troubles du rythme cardiaque</b> (allongement de l'intervalle QTc) : sensation vertigineuse ou étourdissements, évanouissement			✓
<b>Vomissements</b>		✓	
<b>Neutropénie</b> (faible taux de neutrophiles, un type de globules blancs qui combat les infections) : fatigue, fièvre, courbatures et symptômes ressemblant à ceux de la grippe		✓	

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

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Entreposage :**

- Gardez ce médicament à la température ambiante (de 15 à 30 °C).
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et la boîte.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conservez le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

### **Pour en savoir davantage au sujet de TIBSOVO :**

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui inclut les présents Renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et le site Web du fabricant ([www.servier.ca](http://www.servier.ca)) ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 363-6093.

Le présent dépliant a été rédigé par Servier Canada Inc.

Dernière révision 19 Juillet, 2024