

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ivosidénib Servier 250 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ivosidénib..... 250 mg

Excipient(s) à effet notoire :

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

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

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement en monothérapie des patients adultes atteints de cholangiocarcinome avancé non résécable ou métastatique avec une mutation de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) R132, ayant un score ECOG 0 ou 1 et en progression après 2 lignes de traitement pour la maladie avancée non résécable et/ou métastatique sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

4.2. Posologie et mode d'administration

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

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

Posologie

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

Durée du traitement

Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le traitement ne soit plus toléré par le patient.

Oubli ou retard de la prise du traitement

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

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

Précautions à prendre avant l'administration et surveillance

Un électrocardiogramme (ECG) doit être réalisé avant l'instauration du traitement. L'intervalle QT corrigé (QTc) doit être inférieur à 450 msec avant l'initiation du traitement et, en cas d'intervalle QT anormal, le bénéfice/risque de l'initiation d'ivosidenib Servier 250 mg, comprimé pelliculé devra être attentivement réévalué. En cas de prolongation de l'intervalle QTc entre 480 msec et 500 msec, l'initiation du traitement par ivosidenib doit rester exceptionnelle et faire l'objet d'une surveillance rapprochée.

Après l'initiation du traitement par ivosidenib, un ECG doit être réalisé au moins une fois par semaine pendant les trois premières semaines de traitement puis tous les mois par la suite si l'intervalle QTc reste ≤ 480 msec. Les anomalies de l'intervalle QTc doivent être prises en charge rapidement (voir Tableau 1 et rubrique 4.4). En cas de symptomatologie évocatrice, un ECG doit être réalisé selon les indications cliniques.

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

. Evaluer les résultats de la numération de formule sanguine complète et de la biochimie sanguine avant l'initiation du traitement par ivosidenib, au moins une fois par semaine pendant le 1^{er} mois de traitement, une fois toutes les deux semaines pendant le 2^{ème} mois de traitement et à chaque consultation médicale pendant le traitement selon les indications cliniques.

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

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

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

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

Effet indésirable	Mesure recommandée
Allongement de l'intervalle QTc 480 < QTc ≤ 500 ms (Grade 2, voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8)	• Surveiller les taux d'électrolytes et compléter si le tableau clinique le justifie. • Evaluer et adapter les médicaments concomitants connus pour allonger l'intervalle QTc (voir rubrique 4.5). • Interrompre ivosidénib jusqu'à ce que l'intervalle QTc redevienne ≤ 480 ms • Reprendre le traitement à 500 mg d'ivosidénib une fois par jour après le retour de l'intervalle QTc à ≤ 480 ms. • Surveiller les ECG au moins une fois par semaine pendant 3 semaines puis selon les indications cliniques après le retour de l'intervalle QTc à ≤ 480 ms.
Allongement de l'intervalle QTc > 500 ms (Grade 3, voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8)	• Prévoir la mise en place d'une surveillance ECG rapprochée et adaptée (en continu) en milieu hospitalier jusqu'à l'avis d'un cardiologue • Surveiller les taux d'électrolytes, compléter si le tableau clinique le justifie et demander l'avis d'un cardiologue • Evaluer et adapter les médicaments concomitants connus pour allonger l'intervalle QTc (voir rubrique 4.5). • Interrompre ivosidénib et surveiller l'ECG toutes les 24 heures jusqu'à ce que l'intervalle QTc revienne à 30 ms au plus de la valeur initiale ou revienne ≤ 480 ms. • En cas d'allongement de l'intervalle QT > 550 msec, en plus de l'interruption de l'ivosidenib déjà prévue, de prévoir de placer le patient sous surveillance électrocardiographique continue jusqu'à ce que l'intervalle QTc revienne à des valeurs < 500 msec • Reprendre le traitement à 250 mg d'ivosidénib une fois par jour après que l'intervalle QTc soit revenu à 30 ms au plus de la valeur initiale ou soit revenu ≤ 480 ms et après l'avis d'un cardiologue. • Surveiller les ECG au moins une fois par semaine pendant trois semaines puis selon les indications cliniques après que l'intervalle QTc soit revenu à 30 ms au plus de la valeur initiale ou soit revenu ≤ 480 ms. • Si une autre étiologie de l'allongement de l'intervalle QTc est identifiée, la dose peut être augmentée à 500 mg d'ivosidénib une fois par jour.

Allongement de l'intervalle QTc avec des signes/symptômes d'arythmie ventriculaire menaçant le pronostic vital (Grade 4, voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8)	• Arrêter définitivement le traitement.
Autres effets indésirables de grade 3 ou plus	• Interrompre ivosidénib jusqu'à ce que la toxicité revienne à un grade 1 ou inférieur, ou à la valeur initiale, puis reprendre à 500 mg/jour (toxicité de grade 3) ou à 250 mg/jour (toxicité de grade 4). • Si une toxicité de grade 3 réapparaît (une deuxième fois), réduire la dose de ivosidénib à 250 mg/jour jusqu'à disparition de la toxicité, puis reprendre à 500 mg/jour. • Si une toxicité de grade 3 réapparaît (une troisième fois), ou si une toxicité de grade 4 réapparaît, arrêter ivosidénib.

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

Populations spécifiques

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est requis pour les patients âgés (≥ 65 ans, voir rubriques 4.8 et 5.2).

Atteinte de la fonction rénale

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

Atteinte de la fonction hépatique

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

Indice de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2

Les patients avec un indice de performance ECOG ≥ 2 étaient exclus de l'essai clinique (voir rubrique 5.1). Le profil de sécurité dans cette population n'est pas établi.

Population pédiatrique

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

Le patient ne doit pas être éligible à une étude clinique en cours.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être pris une fois par jour à peu près à la même heure chaque jour. Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture, mais ne doivent pas être pris avec des repas riches en graisses car cela entraîne une augmentation de la concentration plasmatique d'ivosidénib (voir rubrique 5.2). Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau.

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

4.3. Contre-indications

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

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

Syndrome du QT long congénital.

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

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Allongement de l'intervalle QTc

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

Un ECG doit être réalisé avant l'instauration du traitement, au moins une fois par semaine pendant les trois premières semaines de traitement puis tous les mois par la suite si l'intervalle QTc reste ≤ 480 msec (voir rubrique 4.2). Toute anomalie doit être prise en charge rapidement (voir rubrique 4.2). En cas de symptomatologie évocatrice, un ECG doit être réalisé selon les indications cliniques. Les patients doivent être informés du risque d'allongement de l'intervalle QT, des signes et symptômes associés (palpitation, étourdissements, syncope voire arrêt cardiaque) et de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin si ceux-ci apparaissent.

En cas de vomissements et/ou de diarrhée, une évaluation des troubles des électrolytes sériques, en particulier hypokaliémie et hypomagnésémie, doit être effectuée.

L'administration concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc ou d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 peut accroître le risque d'allongement de l'intervalle QTc et doit être évitée dans la mesure du possible pendant le traitement par ivosidénib. Les patients doivent être traités avec prudence et surveillés étroitement afin de détecter tout allongement de l'intervalle QTc si une alternative appropriée ne peut être utilisée. Un ECG doit être réalisé avant la co-administration puis selon les indications cliniques. La posologie recommandée d'ivosidénib doit être réduite à 250 mg une fois par jour si la prise d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 ne peut être évitée (voir rubriques 4.2 et 4.5).

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

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

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

Atteinte sévère de la fonction rénale

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

Atteinte sévère de la fonction hépatique

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'ivosidénib n'ont pas été établies chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction hépatique (classe C de Child-Pugh). Ivosidénib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction hépatique et cette population de patients doit être étroitement surveillée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Femmes en âge de procréer / contraception

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

Les femmes en âge de procréer et les hommes ayant une ou des partenaires en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par ivosidénib et pendant au moins 1 mois après leur dernière dose.

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

Intolérance au lactose

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

Contenu en sodium

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

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

Effet des autres médicaments sur l'ivosidénib

Inducteurs puissants du CYP3A4

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

Inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4

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

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

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc

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

L'ivosidénib est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp). Toutefois, les données issues d'une étude menée chez des sujets sains suggèrent que le risque d'interactions cliniquement pertinentes entre l'ivosidénib et les inhibiteurs de la P-gp est faible.

Effet de l'ivosidénib sur d'autres médicaments

Interactions avec les transporteurs

L'ivosidénib inhibe la P-gp et a le potentiel de l'induire. Par conséquent, il peut modifier l'exposition systémique aux principes actifs qui sont principalement transportés par la P-gp (p. ex., dabigatran). L'administration concomitante de dabigatran est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

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

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

Induction enzymatique

Enzymes du cytochrome P450 (CYP)

L'ivosidénib induit le CYP3A4, le CYP2B6, le CYP2C8, le CYP2C9 et pourrait induire le CYP2C19. Par conséquent, il pourrait diminuer l'exposition systémique aux substrats de ces enzymes. Des alternatives appropriées qui ne sont pas des substrats du CYP3A4, du CYP2B6, du CYP2C8 ou du CYP2C9 avec un index thérapeutique étroit, ou des substrats du CYP2C19 doivent être envisagées pendant le traitement par ivosidénib. Si la prise de ces médicaments ne peut être évitée, les patients doivent être surveillés afin de détecter une quelconque perte d'efficacité du substrat (voir rubriques 4.4 et 5.2).

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

L'itraconazole ou le kétoconazole ne doivent pas être utilisés de façon concomitante avec ivosidénib en raison d'une perte attendue d'efficacité antifongique.

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

Uridine diphospho-glucuronosyltransférases (UGT)

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception

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

Les femmes en âge de procréer et les hommes ayant une ou des partenaires en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par ivosidénib et pendant au moins 1 mois après leur dernière dose.

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

Grossesse

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

Ivosidénib n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace. Les patientes doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus s'il est administré pendant la grossesse ou si une patiente (ou la partenaire d'un patient masculin traité) tombe enceinte pendant le traitement ou pendant le mois suivant la dernière dose.

Allaitement

On ne sait pas si l'ivosidénib et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Aucune étude n'a été menée chez l'animal pour évaluer l'excrétion de l'ivosidénib et de ses métabolites dans le lait maternel (voir rubrique 5.3). Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu.

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

Fertilité

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

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

Ivosidénib a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une fatigue et des étourdissements ont été observés chez certains patients prenant de l'ivosidénib (voir rubrique 4.8) et doivent être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude d'un patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

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

Chez les patients traités par ivosidénib, la fréquence d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables a été de 2 %. Les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été l'ascite (1 %) et l'hyperbilirubinémie (1 %).

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

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

Tableau des effets indésirables

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

Les fréquences des effets indésirables sont basées sur les fréquences des événements indésirables toutes causes confondues pour lesquels une partie des événements observés peut avoir des causes autres qu'ivosidenib, comme par exemple une maladie, un autre médicament ou des causes non apparentées.

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

Tableau 2 – Effets indésirables observés chez des patients atteints de cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique traités par ivosidenib dans l'essai clinique AG120-C-005 (N = 123)

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

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

Description de certains effets indésirables

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

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

Populations spécifiques

Patients âgés

Aucune différence globale en termes de sécurité d'emploi n'a été observée entre les patients âgés ≥ 65 ans et les patients plus jeunes.

Patients avec atteinte de la fonction hépatique

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

4.9. Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, autres antinéoplasiques

Code ATC : L01XX62.

Mécanisme d'action

Ivosidénib est un inhibiteur de la forme mutée de l'enzyme IDH1.

L'enzyme IDH1 mutée convertit l'alpha-cétoglutarate (α -CG) en 2-hydroxyglutarate (2-HG) qui bloque la différenciation cellulaire et favorise la tumorigenèse dans les tumeurs hématologiques et non hématologiques. Le mécanisme d'action d'ivosidénib au-delà de sa capacité à supprimer le 2-HG et à

altérer la différenciation cellulaire n'est pas complètement élucidé dans toutes les indications. Dans des modèles *ex vivo* et *in vivo* de xénogreffes de leucémie aigüe myéloïde IDH1 muté chez la souris, l'inhibition par ivosidénib de la forme mutée de l'enzyme IDH1 a conduit à une diminution des taux de 2-HG et a induit la différenciation myéloïde. Dans un modèle murin de xénogreffe dérivé d'un patient atteint de cholangiocarcinome, les taux de 2-HG ont été diminués par ivosidénib.

Effets pharmacodynamiques

Chez des patients atteints de cholangiocarcinome avec mutation IDH1, des doses répétées d'ivosidénib de 500 mg/jour ont permis de réduire la concentration plasmatique de 2-HG à des taux proches de ceux observés chez le sujet sain. Dans la biopsie tumorale de patients atteints de cholangiocarcinome, la réduction moyenne (coefficient de variation en pourcentage [CV%]) de la concentration de 2-HG a été 82,2 % (32,4 %).

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

Efficacité clinique

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

Les patients ont été randomisés pour recevoir soit ivosidénib 500 mg par voie orale une fois par jour soit son placebo correspondant jusqu'à la progression de la maladie ou au développement d'une toxicité inacceptable. La randomisation a été stratifiée en fonction du nombre de traitements antérieurs (1 ou 2). Les patients éligibles randomisés dans le groupe placebo ont été autorisés à rejoindre le groupe ivosidénib après progression radiographique de la maladie selon l'évaluation de l'investigateur.

L'âge médian était de 62 ans (fourchette : 33 à 83 ans). La majorité des patients étaient des femmes (63 %) ; 57 % étaient blancs ; l'indice de performance ECOG était de 0 pour 37 % des patients et de 1 pour 62 %. Tous les patients avaient reçu au moins 1 ligne antérieure de traitement systémique et 47 % en avaient reçu deux. La plupart des patients présentaient un cholangiocarcinome intrahépatique (91 %) au moment du diagnostic et 92 % présentaient une maladie métastatique.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP) évaluée par un centre de radiologie indépendant (CRI) selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST) v1.1 et définie comme le temps entre la randomisation et la progression de la maladie ou le décès toutes causes confondues.

La survie globale (SG) était un critère secondaire d'efficacité. Comme le permettait le protocole, une grande proportion (70,5 %) des patients du groupe placebo a rejoint le groupe ivosidénib après progression radiologique de leur maladie selon l'évaluation de l'investigateur.). Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 – Résultats d'efficacité chez les patients atteints de cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique

Critère d'évaluation	Ivosidénib (500 mg/jour)	Placebo	
----------------------	-----------------------------	---------	--

Tableau 3 – Résultats d'efficacité chez les patients atteints de cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique

Survie sans progression (SSP) selon l'évaluation du CRI	N = 124	N = 61	
Événements, n (%)	76 (61)	50 (82)	
Progression de la maladie	64 (52)	44 (72)	
Décès	12 (10)	6 (10)	
SSP médiane, mois (IC à 95 %)	2,7 [1,6-4,2]	1,4 [1,4-1,6]	
Rapport de risque (IC à 95 %)¹	0,37 [0,25-0,54]		
Valeur p²	< 0,0001		
Taux de SSP (%)³			
6 mois	32,0	NE	
12 mois	21,9	NE	
	Ivosidénib (500 mg/jour)	Placebo⁵	
Survie globale^{4, 5}	N = 126	N = 61	
Décès, n (%)	100 (79)	50 (82)	
SG médiane (mois, IC à 95 %)	10,3 [7,8-12,4]	7,5 [4,8-11,1]	
Rapport de risque (IC à 95 %)¹	0,79 [0,56-1,12]		
Valeur p²	0,093		
Taux de SG (%)³			
6 mois	68,8	57,4	
12 mois	42,9	35,8	

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

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

² La valeur p est calculée à partir du test du log-rank unilatéral stratifié. Le facteur de stratification est le nombre de lignes de traitement antérieures lors de la randomisation.

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

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

⁵ La SG médiane dans le groupe placebo était de 5.1 mois (HR = 0.49, p<0.0001) après ajustement de la SG médiane dans le groupe placebo en tenant compte du taux de crossover (70.5% des patients du groupe placebo ont été transférés dans le groupe ivosidénib au moment de la progression de leur maladie)

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression selon le CRI

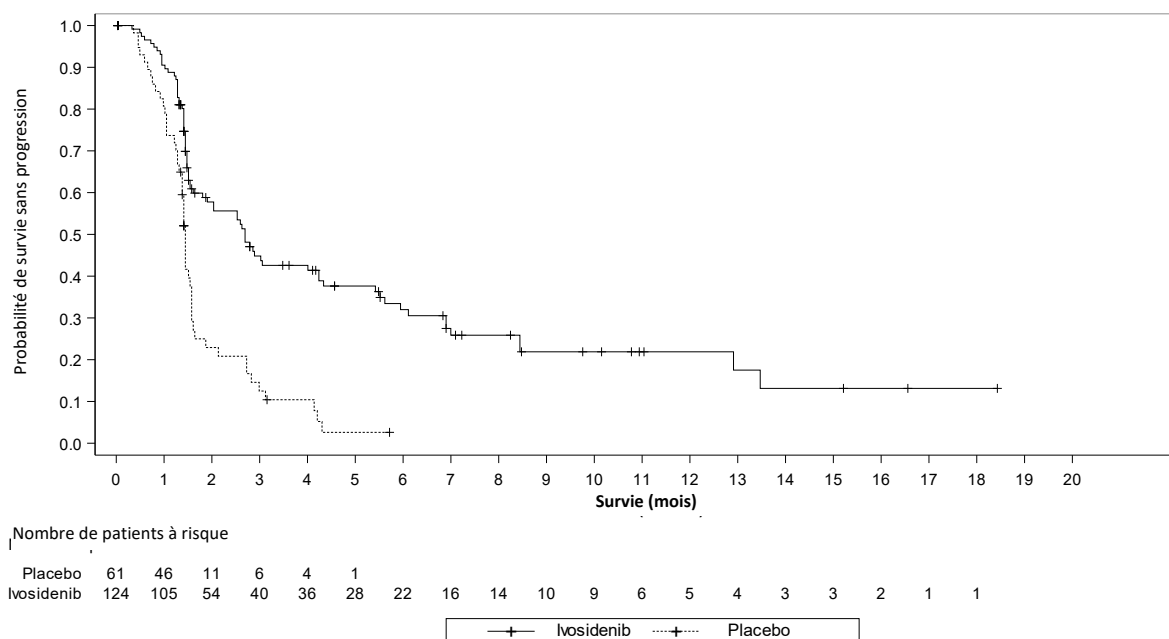
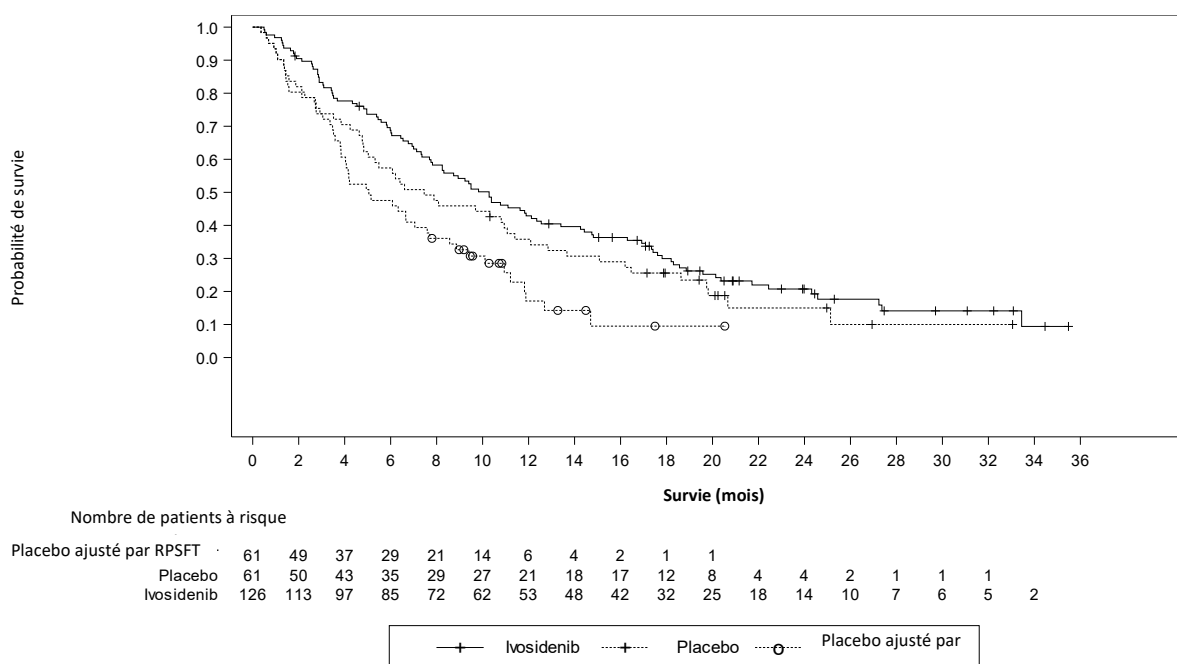


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale



La qualité de vie liée à l'état de santé (QVLS) rapportée par les patients a été évaluée à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30. En comparaison au placebo, les patients traités par ivosidénib ont présenté une diminution moindre de la sous-échelle fonctionnement physique du questionnaire EORTC QLQ-C30 qui s'est maintenue au-delà d'un an pour les patients qui sont restés sous traitement.

Population pédiatrique

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

L'Agence européenne des médicaments a reporté l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ivosidénib dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la leucémie aigüe myéloïde (voir rubrique 4.2 pour l'information sur la population pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Au total, 10 essais cliniques ont contribué à la caractérisation de la pharmacologie clinique d'ivosidénib. Cinq essais ont été menés chez des sujets sains et trois essais chez des patients ayant un cancer au stade avancé, dont deux essais chez des patients ayant un cholangiocarcinome. Les critères d'évaluation pharmacocinétiques ont été évalués dans le plasma et l'urine. Les critères d'évaluation pharmacodynamiques ont été évalués dans le plasma, dans l'urine, sur biopsie tumorale et de moelle osseuse (pour les essais menés chez les patients ayant un cancer au stade avancé uniquement).

La pharmacocinétique à l'équilibre d'ivosidénib 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 un cholangiocarcinome.

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

Le taux d'accumulation sur une période d'un mois est d'environ 1,5 pour l'ASC et 1,2 pour la C_{max} chez les patients ayant un cholangiocarcinome et recevant ivosidénib à la dose de 500 mg/jour. Les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont atteintes dans les 14 jours suivant l'administration d'une dose quotidienne unique.

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

Distribution

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, le volume de distribution apparent moyen de l'ivosidénib à l'équilibre (V_c/F) est de 2.97 l/kg (CV% : 25,9) chez les patients ayant un cholangiocarcinome traité par ivosidénib en monothérapie..

Biotransformation

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

Ivosidénib induit le CYP3A4 (y compris son propre métabolisme), le CYP2B6, le CYP2C8, le CYP2C9,

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

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

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

Élimination

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

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

Linéarité/non-linéarité

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

Populations spécifiques

Patients âgés

Aucun effet cliniquement important sur la pharmacocinétique d'ivosidénib n'a été observé en fonction de l'âge (voir rubrique 4.2).

Atteinte de la fonction rénale

Aucun effet cliniquement important n'a été observé sur la pharmacocinétique d'ivosidénib chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale légère ou modérée (DFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m²). La pharmacocinétique d'ivosidénib chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73 m²) ou nécessitant une dialyse n'est pas connue (voir rubrique 4.2).

Atteinte de la fonction hépatique

Aucun effet cliniquement important n'a été observé sur la pharmacocinétique d'ivosidénib chez les patients ayant une atteinte légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh) de la fonction hépatique. La pharmacocinétique d'ivosidénib chez les patients ayant une atteinte sévère de la fonction hépatique (classe C de Child-Pugh) n'est pas connue (voir rubrique 4.2).

Autres

Aucun effet cliniquement important n'a été observé sur la pharmacocinétique d'ivosidénib en fonction du sexe, de l'origine ethnique, du poids corporel ou de l'indice de performance ECOG.

5.3. Données de sécurité préclinique

Pharmacologie de sécurité

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

Toxicité à doses répétées

Dans les études réalisées chez l'animal à des expositions cliniquement pertinentes, ivosidénib a induit des anomalies hématologiques (hypocellularité de la moelle osseuse, déplétion lymphoïde, diminution de la masse des globules rouges associée à une hématopoïèse extra-médullaire au niveau de la rate), une toxicité gastro-intestinale, des anomalies hépatiques et une observation isolée (une étude) de vacuolisation tubulaire dans le rein. Ces anomalies ont été réversibles ou partiellement réversibles après l'arrêt d'ivosidénib.

Génotoxicité et carcinogénicité

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

Toxicité sur la reproduction et le développement

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

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

Les études chez l'animal indiquent qu'ivosidénib traverse le placenta et se retrouve dans le plasma fœtal. On ne sait pas si ivosidénib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau

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

Pelliculage

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

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

LES LABORATOIRES SERVIER

50 RUE CARNOT

92284 SURESNES CEDEX

FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

34009 589 037 4 8 : Flacon(s) de 60 comprimé(s) pelliculé(s)

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

Date de première autorisation : {JJ mois AAAA}

Date de dernier renouvellement : {JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11. DOSIMÉTRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, et aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Boîte

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ivosidénib 250 mg, comprimé pelliculé

Ivosidénib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé pelliculé contient 250 mg d'ivosidénib

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Les comprimés contiennent aussi du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Ne pas avaler le dessiccant.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Titulaire

LES LABORATOIRES SERVIER

50, RUE CARNOT
92284 SURESNES CEDEX
FRANCE

Exploitant

LES LABORATOIRES SERVIER

50, RUE CARNOT
92284 SURESNES CEDEX
FRANCE

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Sans objet.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ivosidénib Servier 250 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé pelliculé contient 250 mg d'ivosidénib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Les comprimés contiennent aussi du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

60 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Ne pas avaler le dessiccant.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Titulaire

LES LABORATOIRES SERVIER

50, RUE CARNOT
92284 SURESNES CEDEX
FRANCE

Exploitant

LES LABORATOIRES SERVIER

50, RUE CARNOT
92284 SURESNES CEDEX
FRANCE

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Sans objet.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sans objet.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Sans Objet.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Ivosidénib Servier 250 mg, comprimé pelliculé

Encadré

- **Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication pour laquelle vous allez être traité, son utilisation est autorisée à titre dérogatoire dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) et est soumise à une surveillance étroite exercée par les autorités de santé, concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.**
- **Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament :** elle contient des informations importantes pour votre traitement.
- **Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Ivosidénib Servier 250 mg, comprimé pelliculé et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ivosidénib Servier 250 mg, comprimé pelliculé ?
3. Comment prendre Ivosidénib Servier 250 mg, comprimé pelliculé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ivosidénib Servier 250 mg, comprimé pelliculé ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QU'IVOSIDENIB SERVIER 250 MG, COMPRIMÉ PELLICULÉ ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique - Antinéoplasiques, autres antinéoplasiques - code ATC : L01XX62

Qu'est-ce que Ivosidénib ?

Il s'agit d'un médicament utilisé pour traiter certains cancers présentant une forme anormale (mutée) de l'enzyme IDH1. L'enzyme IDH1 joue un rôle important dans la production d'énergie pour les cellules. En cas de mutation de l'enzyme IDH1, des changements métaboliques dans la cellule peuvent conduire au développement d'un cancer. Ivosidénib bloque l'enzyme mutée et contribue à ralentir ou à arrêter la croissance du cancer.

Dans quels cas ivosidénib est-il utilisé ?

Ivosidénib est utilisé chez l'adulte pour le traitement du cancer des voies biliaires (également appelé « cholangiocarcinome »). Ivosidénib est utilisé pour traiter les patients dont le cancer des voies biliaires s'est étendu à d'autres parties du corps et lorsque le traitement avec d'autres médicaments anticancéreux n'est plus efficace.

Ivosidénib est uniquement utilisé chez les patients dont le cancer des voies biliaires est lié à une modification (mutation) de l'enzyme IDH1.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE IVOSIDENIB SERVIER 250 MG, COMPRIMÉ PELLICULÉ ?

Votre médecin vous prescrira un test pour vérifier si vous avez une mutation de l'enzyme IDH1 avant de décider si ce médicament est approprié pour vous.

Un électrocardiogramme (ECG) sera fait lors de l'initiation et régulièrement pendant la durée du traitement et des tests sanguins seront fait régulièrement pendant la durée du traitement. Votre médecin vérifiera également les contre-indications, les mises en garde spéciales et les précautions d'emploi.

Ne prenez jamais Ivosidénib :

- si vous êtes allergique à **ivosidénib** ou à l'un des **autres composants** contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous prenez déjà des médicaments tels que dabigatran, millepertuis, rifampicine ou certains médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (par exemple, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne).
- Si vous avez un problème cardiaque congénital appelé « syndrome du QTc long »
- Si vous avez des antécédents familiaux de mort subite ou de troubles du rythme cardiaque (arythmie)
- Si vous avez une activité électrique anormale sévère de votre cœur qui affecte son rythme appelée « allongement du QTc »

Avertissements et précautions

• **Allongement de l'intervalle QT**

Ivosidénib peut provoquer une maladie grave appelée **allongement de l'intervalle QTc**, qui peut entraîner des irrégularités du rythme cardiaque et des troubles du rythme cardiaque mettant en jeu le pronostic vital. Votre médecin devra vérifier l'activité électrique de votre cœur avant et pendant le traitement par ivosidénib (voir « examens réguliers »). **Consultez d'urgence un médecin** en cas d'étourdissements, de tête qui tourne, de palpitations ou d'évanouissement (voir également rubrique 4) après avoir pris ivosidénib.

Durant le traitement, indiquez à vos médecins que vous prenez ivosidénib avant de commencer un nouveau traitement car il pourrait augmenter le risque d'un rythme cardiaque anormal.

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

Veuillez consulter votre médecin **avant de prendre** ivosidénib si :

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

Examens réguliers

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

ECG avant de commencer le traitement et pendant le traitement avec le nouveau médicament, si besoin.

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

Contraception

Ivosidénib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse car il peut nuire au bébé à naître. Les hommes et les femmes doivent utiliser une méthode de contraception efficace pour éviter toute grossesse pendant le traitement par ivosidénib et pendant au moins un mois après la dernière dose (voir également rubrique 2 « Grossesse »).

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et ivosidénib

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

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

- **antibiotiques** utilisés pour les infections bactériennes (par exemple, érythromycine, clarithromycine, benzylpénicilline, ciprofloxacine, lévofloxacine) ;
- **warfarine** (utilisée pour prévenir la formation de caillots sanguins) ;
- **médicaments utilisés pour les infections fongiques** (par exemple, itraconazole, kétoconazole, fluconazole, isavuconazole, posaconazole, voriconazole) ;
- **médicaments qui agissent sur le rythme cardiaque** appelés anti-arythmiques (par exemple, diltiazem, vérapamil, quinidine) ;
- **médicaments utilisés pour arrêter les nausées et les vomissements** appelés anti-émétiques (par exemple, aprepitant, ondansétron, tropisetron, granisetron) ;
- **médicaments utilisés après une greffe d'organe** appelés immunosuppresseurs (par exemple, ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus) ;
- **médicaments utilisés pour les infections par le VIH** (par exemple, raltégravir, ritonavir) ;
- **alfentanil** (utilisé pour l'anesthésie en chirurgie) ;
- **fentanyl** (utilisé pour les douleurs intenses) ;
- **pimozide** (utilisé pour la schizophrénie) ;
- **médicaments utilisés pour le cancer** (par exemple, cyclophosphamide, ifosfamide, paclitaxel) ;
- **méthadone** (utilisée en cas de dépendance à la morphine ou à l'héroïne, ou de douleurs intenses) ;
- **médicaments utilisés pour le diabète de type 2** (par exemple, pioglitazone, répaglinide) ;
- **oméprazole** (utilisé pour les ulcères gastriques et le reflux gastro-œsophagien) ;
- **furosémide** (utilisé pour l'accumulation de liquide appelée œdème) ;
- **médicaments utilisés pour traiter des taux élevés de cholestérol** appelés statines (par exemple, atorvastatine, pravastatine, rosuvastatine) ;
- **lamotrigine** (utilisée pour l'épilepsie).

Ivosidénib avec des aliments et boissons

- **Ne consommez pas** de pamplemousse ni de jus de pamplemousse pendant le traitement par ivosidénib car cela peut affecter son efficacité.
- **Ne prenez pas** les comprimés avec des aliments gras (par exemple, petit déjeuner riche en graisses) car cela peut affecter l'efficacité de ce médicament (voir rubrique 3).

Grossesse

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

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

Contraception

Les femmes susceptibles de tomber enceinte ou les hommes ayant une ou des partenaires susceptibles de tomber enceinte doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par ivosidénib et pendant au moins un mois après leur dernière dose.

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

Allaitement

On ne sait pas si ivosidénib passe dans le lait maternel. **N'allaites pas** pendant votre traitement par ivosidénib et pendant au moins 1 mois après votre dernière dose.

Fertilité

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Ivosidénib contient du lactose et du sodium

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

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

3. COMMENT PRENDRE IVOSIDENIB SERVIER 250 MG, COMPRIMÉ PELLICULÉ ?

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

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

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

- Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture, mais **ne les prenez pas** avec des **aliments gras** (par exemple, petit déjeuner riche en graisses).

- Avalez les comprimés entiers avec de l'eau.
- **N'avez pas le dessiccant** se trouvant dans le flacon. Le dessiccant permet de protéger les comprimés de l'humidité (Voir les rubriques 5 et 6).
- Si vous vomissez après avoir pris votre dose habituelle, **ne prenez pas** de comprimés supplémentaires. Prenez votre dose suivante comme d'habitude le jour suivant.

Un petit-déjeuner riche en graisse (environ 1000 calories et 58g de lipides) est, par exemple, composé de 2 œufs frits dans du beurre, 2 tranches de bacon, 2 tranches de pain blanc avec du beurre, 1 croissant avec une tranche de fromage et 230 mL de lait entier.

Si vous avez pris plus d'ivosidénib que vous n'auriez dû

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

Si vous oubliez de prendre ivosidénib

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

Combien de temps prendre ivosidénib ?

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

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

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

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

Effets indésirables graves

Consultez d'urgence un médecin si vous présentez un ou plusieurs des effets indésirables suivants. Certains ou tous ces symptômes pourraient être dus à une affection grave appelée allongement de l'intervalle QTc, qui peut mettre en jeu le pronostic vital :

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

- fièvre ;
- toux ;
- difficultés à respirer ;
- rash ;
- diminution de la production d'urine ;
- étourdissements, tête qui tourne ou évanouissement ;
- prise de poids rapide ;
- gonflement des bras ou des jambes.

Autres effets indésirables

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

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

- fatigue ;
- nausées ;
- douleurs abdominales ;
- diarrhée ;

- diminution de l'appétit ;
- liquide et gonflement dans la région de l'estomac ;
- vomissements ;
- diminution du nombre de globules rouges (anémie) ;
- maux de tête ;
- modifications des tests de la fonction hépatique ;
- faiblesse, douleur, engourdissement, sensation de brûlure ou de picotements dans les mains et les pieds.

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

- nombre anormal de globules blancs et de plaquettes ;
- chutes ;
- diminution de l'écoulement de la bile provenant du foie, ce qui entraîne un jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER IVOSIDENIB SERVIER 250 MG, COMPRIME PELLICULE ?

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

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

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient Ivosidénib Servier 250 mg, comprimé pelliculé

- La substance active est :
ivosidénib 250 mg pour un comprimé
- Les autres excipients sont : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, succinate d'acétate d'hypermellose, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, laurylsulfate de sodium (E487), hypromellose, dioxyde de titane (E171), lactose monohydraté, triacétine, laque aluminium de carmin d'indigo (E132) (voir section 2 « Ivosidénib contient du lactose et du sodium »).

Qu'est-ce que Ivosidénib Servier 250 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur

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

- Ivosidénib est conditionné dans des flacons en plastique de 60 comprimés contenant un dessiccant. Les flacons sont emballés dans une boîte en carton et chaque boîte contient 1 flacon.

Titulaire de l'autorisation d'accès précoce

LES LABORATOIRES SERVIER

50 RUE CARNOT
92284 SURESNES CEDEX
FRANCE

Exploitant de l'autorisation d'accès précoce

LES LABORATOIRES SERVIER

50 RUE CARNOT
92284 SURESNES CEDEX
FRANCE

Fabricant

LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE

905, ROUTE DE SARAN
45520 GIDY
FRANCE

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

{MM/AAAA}