



Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé

IVOSIDENIB - TIBSOVO®

Présentation

Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Antinéoplasique inhibiteur de l'enzyme isocitrate déshydrogénase-1 (IDH1) mutée	250 mg	

Indications AMM

LAM (leucémie aiguë myéloïde) de l'adulte nouvellement diagnostiquée avec une mutation de l'IDH1 R132, non éligible à la chimiothérapie d'induction standard : en association avec l'azacitidine.

Cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec mutation IDH1 R132 des patients adultes précédemment traités avec au moins une ligne de traitement systémique : en monothérapie.

D'autres indications hors-AMM peuvent parfois être proposées. Il existe également des indications faisant l'objet d'un accès compassionnel.

Posologie - Mode d'administration

500 mg x1/jour, à prendre à heure fixe, en dehors du repas (1h avant ou 2h après)			
En continu			

Posologie : 500 mg x 1/jour

Administration quotidienne jusqu'à progression de la maladie ou toxicité non acceptable.

Adaptations de doses possibles en fonction de la tolérance :

- Syndrome de différenciation, leucocytose, allongement du QTc : après une interruption du traitement pour mauvaise tolérance, reprendre l'ivosidenib à la dose de 500mg x1/jour ou 250 mg x 1/jour selon la gravité (cf encadré effets indésirables)
- Autres toxicités :
 - Grade 3 : Suspension de l'ivosidenib jusqu'à ce que la toxicité revienne à un grade <1 ou à la valeur initiale. Reprise de l'ivosidenib à 500 mg x1/jour sauf en cas de toxicité répétée (reprise à 250 mg/jour jusqu'à disparition de la toxicité puis 500mg/j). Arrêt définitif du traitement si une toxicité réapparaît pour la 3^e fois.
 - Grade 4 : Suspension de l'ivosidenib jusqu'à ce que la toxicité revienne à un grade <1 ou à la valeur initiale. Reprise de l'ivosidenib à 250 mg x1/jour. Arrêt définitif du traitement si une toxicité réapparaît.

Adaptations de doses en fonction des interactions médicamenteuses

Avec inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 : réduction de la dose à 250mg/jour en cas d'administration concomitante. En cas d'arrêt de l'inhibiteur, ré-augmentation à 500 mg après au moins 5 demi-vies.

En cas d'oubli

- < 12h, prendre la prise oubliée, puis prendre la prise suivante à l'heure habituelle le jour suivant.



- > 12h ne pas prendre la prise oubliée, mais attendre la prise suivante. Ne pas doubler la dose pour compenser la dose oubliée.

En cas de vomissement

Ne pas prendre de prise supplémentaire, mais attendre la prise suivante.

Modalités de prise des comprimés

- **À avaler entiers** avec un verre d'eau, sans être ni écrasés, ni coupés, ni dispersés.
- À prendre **à heure fixe**, en dehors du repas (1h avant un repas ou 2h après)
- Conservation < 25°C, ne pas déconditionner les comprimés dans un pilulier

Conditions de prescription et délivrance

Disponible en pharmacie hospitalière.

Prescription hospitalière réservée à certains médecins spécialistes en cancérologie, maladies du sang et oncologie médicale.

Effets indésirables

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Hématologie			
Anémie	TRES FREQUENT		Surveillance clinique et NFS régulière
Neutropénie, Thrombopénie	TRES FREQUENT		Surveillance NFS Surveillance de l'apparition d'infections et du risque hémorragique.
Syndrome de différenciation*	PEU FREQUENT		Effet indésirable rapporté chez les patients dans l'indication LAM. Principaux symptômes : leucocytose non-infectieuse, œdème périphérique, fièvre, dyspnée, épanchement pleural, hypotension, hypoxie, œdème pulmonaire, pneumopathie inflammatoire, épanchement péricardique, rash, surcharge liquidienne, syndrome de lyse tumorale et créatinine augmentée Administration de corticoïdes systémiques et surveillance hémodynamique pendant une durée minimale de 3 jours et jusqu'à résolution des symptômes Interruption du traitement par ivosidenib si persistance des symptômes >48h après l'instauration de la corticothérapie. Reprise du traitement à la dose de 500mg ensuite (si l'état clinique le permet)
Leucocytose* >25 G/L ou augmentation > 15G/L par rapport à la valeur initiale			Traitement par hydroxycarbamide +/- leucaphérèse jusqu'à résolution des symptômes Interruption du traitement par ivosidenib si persistance de la leucocytose. Reprise à 500mg une fois résolue.
Affection cardiaque			



Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Allongement de l'intervalle QTc	TRES FREQUENT A FREQUENT		<p>Surveillance clinique et par ECG régulière pour détecter les éventuels allongements de l'intervalle QTc.</p> <p>Surveillance des électrolytes (potassium, magnésium) et suppléments si nécessaire</p> <p>Évaluation et adaptation des médicaments concomitants allongeant l'intervalle QTc</p> <p>Conduite à tenir si allongement du QTc :</p> <p><u>Si 480 <QTc<500 ms :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Suspension de l'ivosidenib. Reprise à 500 mg X1/jour après l'interruption, lorsque l'intervalle QTc est <480ms. <p><u>Si QTc > 500 ms :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Suspension de l'ivosidenib. Reprise à 250 mg X1/jour après l'interruption, lorsque l'intervalle QTc est <480ms ou à 30 ms au plus de la valeur initiale (sauf si autre étiologie de l'allongement du QTc identifiée : reprise à 500 mg) - Surveillance ECG toutes les 24 h <p><u>Si QTc > 550 ms :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Suspension de l'ivosidenib. Reprise à 250 mg X1/jour après l'interruption, lorsque l'intervalle QTc est <480ms ou à 30 ms au plus de la valeur initiale (sauf si autre étiologie de l'allongement du QTc identifiée : reprise à 500 mg possible) - Surveillance ECG continue à envisager <p><u>Si allongement QTc avec symptômes d'arythmie ventriculaire menaçant le pronostic vital : arrêt définitif du traitement</u></p>
Neuro-psychiatrique			
Céphalées et vertiges	TRES FREQUENT		Traitement antalgique éventuel
Neuropathies périphériques	FREQUENT		Traitements symptomatiques sur prescription médicale.
Insomnies	TRES FREQUENT		<p>Activités indispensables et celles qui procurent un bien-être à privilégier.</p> <p>Avoir une activité physique régulière, adaptée à sa situation</p> <p>Prioriser ses activités, se divertir, éviter les écrans 2h avant le coucher</p>
Affections des muscles squelettiques et des os			
Arthralgies, dorsalgies, extrémités douloureuses	TRES FREQUENT		Prescription possible d'antalgique et d'AINS
Digestive			
Diarrhée et autres affections gastro-intestinales (ascite, douleur abdominale)**	TRES FREQUENT		<p>Surveillance clinique</p> <p>Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool.</p> <p>Hydratation abondante. Prescription possible de traitements anti-diarrhéiques.</p>
Nausées et vomissements, Perte d'appétit	TRES FREQUENT		<p>Surveillance de la perte de poids.</p> <p>Alimentation i) fragmentée en plusieurs repas légers, ii) liquide et froide et iii) moins grasse, sans friture ou épices.</p> <p>Prescription possible de traitements antiémétiques.</p>
Fatigue			



Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Fatigue	TRES FREQUENT		<p>Activités indispensables et celles qui procurent un bien-être à privilégier.</p> <p>Avoir une activité physique régulière, adaptée à sa situation.</p> <p>Prioriser ses activités, se divertir, éviter les écrans 2h avant le coucher</p>
Affection hépatobiliaire			
Ictère cholestatique, hyperbilirubinémie, augmentation des transaminases**	FREQUENT		Surveillance par un bilan hépatique régulier.
Affection de la peau et du tissu sous-cutané			
Rash cutané	TRES FREQUENT		<p>Utilisation d'un savon doux et d'un agent hydratant, séchage par tamponnement.</p> <p>Exposition au soleil à éviter et utilisation d'un écran total.</p>

* Syndrome de différenciation et leucocytose retrouvés dans l'indication de LAM.

** Affections hépatobiliaires et diarrhées majoritairement retrouvées dans l'indication de cholangiocarcinome.

Populations particulières et recommandations

Insuffisance hépatique : Aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance hépatique légère. Prudence en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Insuffisance rénale : Aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. Utilisation avec prudence en cas d'insuffisance rénale sévère.

Patients âgés : Aucune adaptation de la posologie chez le sujet âgé. L'ivosidenib n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 85 ans.

Population pédiatrique : Aucune donnée disponible

Patients avec albuminémie basse ou en insuffisance pondérale : utilisation avec prudence

Intolérance héréditaire au galactose, déficit total en lactase ou malabsorption glucose-galactose : éviter la prise de ce traitement



Bilan biologique

NFS et biochimie sanguine avant instauration du traitement puis au moins 1x/semaine pendant le 1er mois, 1x/2 semaines pendant le 2e mois et à chaque consultation médicale si nécessaire



Grossesse et allaitement

Grossesse non recommandée. Contraception obligatoire chez les hommes et les femmes pendant le traitement et 1 mois après. Recommandation d'une méthode de contraception mécanique complémentaire (interaction avec les contraceptifs hormonaux). Test de grossesse nécessaire avant instauration du traitement. Allaitement contre-indiqué pendant le traitement et jusqu'à 1 mois après.



Surveillance clinique

ECG avant instauration du traitement 450 ms puis hebdomadaire pendant les 3 premières semaines puis mensuel si intervalle QT corrigé qui reste ? 480ms.

Interactions médicamenteuses majeures

EFFETS DU TRAITEMENT ANTICANCEREUX SUR LES AUTRES MEDICAMENTS

Avec les substrats des CYP3A4, 2B6, 2C8, 2C9 et 2C19: diminution possible des concentrations plasmatiques des substrats pouvant entraîner une baisse d'efficacité.



ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la ^{4/6} licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International.

Fondé(e) sur une œuvre à <https://oncolien.sfpo.com>.

Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à <https://www.sfpo.com>

<p>Substrats du CYP3A4</p> <ul style="list-style-type: none"> - Avec index thérapeutique étroit : alfentanil, ciclosporine, évérolimus, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, tacrolimus - Autres : apixaban, rivaroxaban, inhibiteurs de tyrosine kinase, pimozide, sildénafil, tadalafil, vardénafil, ergotamine, amiodarone, disopyramide, midazolam, alprazolam, zolpidem, zopiclone, simvastatine, atorvastatine, vinca-alkaloïdes cytotoxiques, ifosfamide... <p>Substrats du CYP2B6</p> <ul style="list-style-type: none"> - avec index thérapeutique étroit : cyclophosphamide, ifosfamide, méthadone - autres : efavirenz, bupropion, nevirapine, clopidogrel, prasugrel, sertraline <p>Substrats du CYP2C8</p> <ul style="list-style-type: none"> - Avec index thérapeutique étroit : paclitaxel, pioglitazone, répaglinide - Autres : clopidogrel <p>Substrats du CYP2C9 avec index thérapeutique étroit : phénytoïne, warfarine.</p> <p>Substrats du CYP2C19 : oméprazole, diazépam, acide valproïque, phénobarbital, amitriptyline, citalopram, clozapine</p>	<p>Conseil(s) : Association contre-indiquée avec l'itraconazole et le kétoconazole.</p> <p>Association déconseillée pour les autres. Surveillance clinique et/pharmacologique en cas d'association.</p> <p>Pour les contraceptifs hormonaux, il est recommandé d'utiliser de façon concomitante une méthode de contraception de type barrière.</p>
---	---

EFFETS DU TRAITEMENT ANTICANCEREUX SUR LES AUTRES MEDICAMENTS

Avec les substrats de la P-gp et de l'OAT (OAT3, OAT1B1/1B3) : modification/augmentation des concentrations plasmatiques des substrats pouvant majorer les effets indésirables.

<p>Substrats Pgp : digoxine, amiodarone, rivaroxaban, dabigatran, saquinavir, maraviroc, ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus, loperamide, ondansetron</p> <p>Substrats de l'OAT3 : benzylpénicilline, furosémide</p> <p>Substrats sensibles de l'OATP1B1/1B3 : atorvastatine, pravastatine, rosuvastatine</p>	<p>Conseil(s) : Association contre indiquée avec le dabigatran (substrat P-gp)</p> <p>Association déconseillée pour les substrats de l'OAT3 ou de l'OAT1B1/1B3.</p> <p>Surveillance clinique, biologique et ECG en cas d'association.</p>
--	--

EFFETS DU TRAITEMENT ANTICANCEREUX SUR LES AUTRES MEDICAMENTS

Avec les substrats de l'UGT : diminution des concentrations plasmatiques des substrats pouvant entraîner une baisse de leur efficacité

<p>Lamotrigine, raltrégravir, irinotecan, morphinen naloxone</p>	<p>Conseil(s) : Association déconseillée.</p> <p>Envisager une alternative. Surveillance en cas d'association.</p>
--	---

EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE TRAITEMENT ANTICANCEREUX

Avec les inducteurs puissants du CYP3A : diminution des concentrations plasmatiques de l'ivosidenib pouvant entraîner un échappement thérapeutique



<p><u>Antiépileptiques</u> : carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, phénobarbital,</p> <p><u>Antibiotiques</u> : rifampicine, rifabutine</p> <p><u>Autres</u>: efavirenz, nevirapine, griséofulvine</p> <p>Millepertuis</p>	<p>Conseil(s) : Association contre indiquée</p>
--	--

EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE TRAITEMENT ANTICANCEREUX

Avec les inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 : augmentation des concentrations plasmatiques de l'ivosidenib pouvant en majorer les effets indésirables

<p><u>Inhibiteurs modérés du CYP 3A4 :</u> Aprépitant, ciclosporine, diltiazem, erythromyxine, fluconazole, isavuconazole, verapamil</p> <p>Pamplemousse</p> <p><u>Inhibiteurs puissants du CYP 3A4 :</u> Clarithromycine, itraconazole, ketoconazole, posaconazole, ritonavir, voriconazole</p>	<p>Conseil(s) : Envisager une alternative du traitement inhibiteur du CYP3A4 En cas de coadministration : - Dose ivosidenib réduite à 250 mg une fois par jour - Surveillance ECG rapprochée de l'intervalle QTc</p>
--	---

EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE TRAITEMENT ANTICANCEREUX

Avec les médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc : majoration du risque d'allongement de l'intervalle QTc

<p>Antiarythmiques, fluoroquinolones, antagonistes des récepteurs 5HT3, antifongiques triazolés, furosemide</p>	<p>Conseil(s) : Envisager une alternative du traitement allongeant l'intervalle QTc En cas de coadministration, prudence et surveillance rapprochée afin de détecter allongement QTc. ECG avant coadministration, 1x/semaine pdt 3 semaines et si justification clinique</p>
---	---

Interactions avec la phytothérapie

Inducteurs CYP 3A4 : Millepertuis, Ail, Aubépine, Echinacée, Kava Kava, Menthe verte, Saug

Inhibiteurs CYP 3A4 : jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), Citron vert, Pomélo, Aloe Vera, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Ginko biloba, Ginseng, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Poivre noire, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge

Allongement du QT : Boldo, Fucus, Ginseng asiatique, Orange de Séville, Pissenlit

