

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tibsovo 250 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 250 mg ivosidenib.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder laktosemonohydrat tilsvarende 9,5 mg laktose (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Blå, ovale, filmdrasjerte tabletter med en lengde på cirka 18 mm, preget med "IVO" på den ene siden og "250" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Tibsovo i kombinasjon med azacitidin er indisert for behandling av voksne pasienter med nylig diagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) med en isocitrat dehydrogenase-1 (IDH1) R132-mutasjon som ikke er kvalifiserte til å motta standard induksjonskemoterapi (se pkt. 5.1).

Tibsovo monoterapi er indisert for behandling av voksne pasienter med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med IDH1 R132-mutasjon som tidligere er behandlet med minst én tidligere linje av systemisk behandling (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal initieres under tilsyn av lege som har erfaring med bruk av kreftlegemidler.

Før administrasjon av Tibsovo må pasientene ha bekreftelse på IDH1 R132-mutasjon ved bruk av en egnet diagnostisk test.

Dosering

Akutt myelogen leukemi

Den anbefalte dosen er 500 mg ivosidenib (2 x 250 mg tabletter) tatt oralt én gang daglig. Ivosidenib skal startes ved syklus 1 dag 1 i kombinasjon med azacitidin 75 mg/m² kroppsareal, intravenøst eller subkutant, én gang daglig på dag 1–7 i hver 28-dagers syklus. Den første behandlingssyklusen med azacitidin bør gis med 100 % av dosen. Det anbefales at pasienter behandles i minst 6 sykluser.

For dosering og administrasjonsmåte av azacitidin, se fullstendig produktinformasjon for azacitidin.

Behandling skal fortsette til sykdomsprogresjon eller til behandling ikke lenger tolereres av pasienten.

Kolangiokarsinom

Den anbefalte dosen er 500 mg ivosidenib (2 x 250 mg tabletter), tatt oralt én gang daglig.

Behandling skal fortsette til sykdomsprogresjon eller til behandling ikke lenger tolereres av pasienten.

Glemte eller forsinkede doser

Hvis en dose glemmes eller ikke tas til vanlig tid, skal tablettene tas så snart som mulig innen 12 timer etter glemt dose. To doser må ikke tas innenfor et tidsrom på 12 timer. Tablettene skal tas som vanlig den påfølgende dagen.

Hvis en dose kastes opp, skal det ikke tas erstatningstabletter. Tablettene skal tas som vanlig den påfølgende dagen.

Forholdsregler som skal tas før administrasjon, og monitorering

Et elektrokardiogram (EKG) må utføres før behandlingsstart. Korrigert QT-intervall for hjertefrekvens (QTc) skal være mindre enn 450 msek før behandlingsstart, og ved unormal QT skal legen revurdere nøye nytte/risiko ved oppstart med ivosidenib. I tilfelle forlenget QTc-intervall er mellom 480 msek og 500 msek, skal oppstart av behandling med ivosidenib kun skje unntaksvis og ledsages av tett monitorering.

EKG skal utføres før behandlingsstart, minst ukentlig i løpet av de første 3 ukene med behandling og deretter månedlig hvis QTc-intervallet forblir ≤ 480 msek. Uregelmessigheter i QTc-intervallet skal håndteres raskt (se tabell 1 og pkt. 4.4). I tilfelle suggestiv symptomatologi skal et EKG utføres som klinisk indisert.

Samtidig administrasjon av legemidler kjent for å forlenge QTc-intervallet, eller moderate eller sterke CYP3A4-hemmere, kan øke risikoen for forlenget QTc-intervall og skal unngås så langt som mulig under behandling med Tibsovo. Pasienter skal behandles med forsiktighet og monitoreres tett for forlenget QTc-intervall hvis bruk av et egnet alternativ ikke er mulig. Et EKG skal utføres før samtidig administrasjon, med ukentlig monitorering i minst 3 uker og deretter som klinisk indisert (se nedenfor og pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

Komplett blodstatus og blodkjemi skal vurderes før oppstart med Tibsovo, minst én gang i uken i den første måneden med behandling, én gang annenhver uke i den andre måneden og ved hver legevisitt i løpet av behandlingen slik det er klinisk indisert.

Dosejustering for samtidig administrasjon av moderate eller sterke CYP3A4-hemmere

Hvis bruk av moderate eller sterke CYP3A4-hemmere ikke kan unngås, skal anbefalt dose av ivosidenib reduseres til 250 mg (1 x 250 mg tablett) én gang daglig. Hvis den moderate eller sterke CYP3A4-hemmeren seponeres, skal dosen med ivosidenib økes til 500 mg etter minst 5 halveringstider av CYP3A4-hemmeren (se ovenfor og pkt. 4.4 og 4.5).

Tabell 1 – Anbefalte dosejusteringer for bivirkninger

Bivirkning	Anbefalt handling
Differensieringssyndrom (se pkt. 4.4 og 4.8)	• Hvis det er mistanke om differensieringssyndrom, administrer systemiske kortikosteroider i minimum 3 dager, og trapp gradvis ned bare etter symptomopphør. For tidlig seponering kan resultere i symptomtilbakefall. • Start hemodynamisk monitorering frem til symptomopphør og i minst 3 dager. • Avbryt Tibsovo hvis alvorlige tegn/symptomer varer i mer enn 48 timer etter oppstart med systemiske kortikosteroider. • Gjenoppta behandling ved 500 mg ivosidenib én gang daglig når tegn/symptomer er moderate eller mindre og ved forbedring av klinisk tilstand.
Leukocytose (antall hvite blodceller $> 25 \times 10^9/l$ eller en absolutt økning i totalt antall hvite blodceller $> 15 \times 10^9/l$ fra baseline, se pkt. 4.4 og 4.8)	• Start behandling med hydroksykarbamid i henhold til institusjonelle behandlingsstandarder og leukaferese som klinisk indisert. • Trapp gradvis ned hydroksykarbamid først etter at leukocytose bedres eller opphører. For tidlig seponering kan føre til tilbakefall. • Avbryt Tibsovo hvis leukocytose ikke er forbedret etter oppstart med hydroksykarbamid. • Gjenoppta behandling ved 500 mg ivosidenib én gang daglig når leukocytose har opphørt.
Forlenget QTc-intervall > 480 til 500 msek (Grad 2, se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8)	• Monitorer og suppler elektrolyttnivåer som klinisk indisert. • Vurder og juster samtidige legemidler med kjent forlenget QTc-intervall-effekt (se pkt. 4.5). • Avbryt Tibsovo til QTc-intervallet returnerer til ≤ 480 msek. • Gjenoppta behandling med 500 mg ivosidenib én gang daglig etter at QTc-intervallet returnerer til ≤ 480 msek. • Monitorer med EKG minst ukentlig i 3 uker og som klinisk indisert etter retur av QTc-intervallet til ≤ 480 msek.
Forlenget QTc-intervall > 500 msek (Grad 3, se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8)	• Monitorer og suppler elektrolyttnivåer som klinisk indisert. • Vurder og juster samtidige legemidler med kjent forlenget QTc-intervall-effekt (se pkt. 4.5). • Avbryt Tibsovo og monitorer EKG hver 24. time til QTc-intervallet returnerer til innenfor 30 msek av baseline eller ≤ 480 msek. • Ved forlenget QTc-intervall > 550 msek skal man i tillegg til det planlagte avbruddet i ivosidenib vurdere å ha pasienten under kontinuerlig elektrokardiografisk monitorering inntil QTc returnerer til verdier < 500 msek. • Gjenoppta behandling med 250 mg ivosidenib én gang daglig etter at QTc-intervallet returnerer til innenfor 30 msek av baseline eller ≤ 480 msek.

Tabell 1 – Anbefalte dosejusteringer for bivirkninger

Bivirkning	Anbefalt handling
	• Monitorer med EKG minst ukentlig i 3 uker og som klinisk indisert etter retur av QTc-intervallet til innenfor 30 msek av baseline eller ≤ 480 msek. • Hvis alternativ etiologi for forlenget QTc-intervall er identifisert, kan dosen økes til 500 mg ivosidenib én gang daglig.
Forlenget QTc-intervall med tegn/symptomer på livstruende ventrikulær arytmi. (Grad 4, se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8)	• Seponer behandling permanent.
Andre bivirkninger av grad 3 eller høyere	• Avbryt Tibsovo til toksisitet går tilbake til grad 1 eller lavere, eller baseline, og gjenoppta deretter med 500 mg daglig (grad 3-toksisitet) eller 250 mg daglig (grad 4-toksisitet). • Hvis grad 3-toksisitet oppstår igjen (en gang til), reduser Tibsovo-dosen til 250 mg daglig til toksisiteten opphører, gjenoppta deretter 500 mg daglig. • Hvis grad 3-toksisitet oppstår igjen (en tredje gang) eller grad 4-toksisitet oppstår, seponer Tibsovo.

Grad 1 er mild, grad 2 er moderat, grad 3 er alvorlig, grad 4 er livstruende.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (≥ 65 år, se pkt. 4.8 og 5.2). Ingen data er tilgjengelig for pasienter i alderen 85 år eller eldre.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett ($\text{eGFR} \geq 60$ til < 90 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$) eller moderat ($\text{eGFR} \geq 30$ til < 60 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$) nedsatt nyrefunksjon. En anbefalt dose er ikke bestemt for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{eGFR} < 30$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$). Tibsovo skal brukes med forsiktig hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og denne pasientpopulasjonen skal monitoreres tett (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A). En anbefalt dose er ikke bestemt for pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B og C). Tibsovo skal brukes med forsiktig hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, og denne pasientpopulasjonen skal monitoreres tett (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Tibsovo hos barn og ungdom i alderen < 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Tibsovo er til oral bruk.

Tablettene tas én gang daglig til omtrent samme tid hver dag. Pasientene skal ikke spise noe i tidsrommet 2 timer før og 1 time etter inntaket av tablettene (se pkt. 5.2). Tablettene bør svelges hele med vann.

Pasientene må rådes til å unngå grapefrukt og grapefruktjuice under behandlingen (se pkt. 4.5).
Pasientene må også rådes til ikke å svelge silikagel-tørkemidlet som ligger i tablettflasken (se pkt. 6.5).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrasjon av sterke CYP3A4-induktorer eller dabigatran (se pkt. 4.5).

Medfødt langt QT-syndrom.

Familiehistorikk med plutselig død eller polymorf ventrikulær arytmi.

QT/QTc-intervall > 500 msek uavhengig av korreksjonsmetode (se pkt. 4.2 og 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Differensieringssyndrom hos pasienter med akutt myelogen leukemi

Differensieringssyndrom er blitt rapportert etter behandling med ivosidenib (se pkt. 4.8). Differensieringssyndrom kan være livstruende eller fatalt dersom det ikke behandles (se nedenfor og pkt. 4.2). Differensieringssyndrom er assosiert med rask proliferasjon og differensiering av myeloide celler. Symptomer inkluderer: ikke-infeksiøs leukocytose, perifert ødem, pyreksi, dyspne, pleuraeffusjon, hypotensjon, hypoksi, lungeødem, pneumonitt, perikardeffusjon, utslett, væskeoverbelastning, tumorlysesyndrom og økt kreatinin. Pasienter skal informeres om tegn og symptomer på differensieringssyndrom, rådes til å kontakte legen straks hvis disse oppstår, og bør til enhver tid ha sitt pasientkort med seg.

Hvis det er mistanke om differensieringssyndrom, administrer systemiske kortikosteroider og start hemodynamisk monitorering inntil symptomopphør og i minimum 3 dager.

Hvis leukocytose observeres, start behandling med hydroksykarbamid i henhold til institusjonelle behandlingsstandarder og leukaferese som klinisk indisert (se pkt. 4.5).

Reduser kortikosteroider og hydroksykarbamid gradvis først etter at symptomene har opphørt. Symptomer på differensieringssyndrom kan komme tilbake ved for tidlig seponering av kortikosteroid- og/eller hydroksykarbamidbehandling. Avbryt behandling med Tibsovo hvis alvorlige tegn/symptomer vedvarer i mer enn 48 timer etter oppstart av systemiske kortikosteroider, og gjenoppta behandlingen med 500 mg ivosidenib én gang daglig når tegnene/symptomene er moderate eller lavere og ved forbedring av pasientens kliniske tilstand.

Forlenget QTc-intervall

Forlenget QTc-intervall er rapportert etter behandling med ivosidenib (se pkt. 4.8).

Et EKG må utføres før behandlingsstart, minst ukentlig i løpet av de første 3 ukene med behandling og deretter månedlig hvis QTc-intervallet forblir ≤ 480 msek (se pkt. 4.2). Eventuelle uregelmessigheter skal håndteres straks (se pkt. 4.2). I tilfelle suggestiv symptomatologi skal EKG utføres som klinisk indisert. Ved kraftig oppkast og/eller diaré må det gjøres en vurdering av avvik i serumelektrolytter, særlig hypokalemi og magnesium.

Pasienter skal være informerte om faren for QT-forlengelse og om tegn og symptomer på dette (palpitasjon, svimmelhet, synkope eller også hjertestans). De skal rådes til å kontakte legen straks hvis disse inntreffer.

Samtidig administrasjon av legemidler kjent for å forlenge QTc-intervallet, eller moderate eller sterke CYP3A4-hemmere, kan øke risikoen for forlenget QTc-intervall og skal unngås så langt som mulig

under behandling med Tibsovo. Pasienter skal behandles med forsiktighet og monitoreres tett for forlenget QTc-intervall hvis bruk av et egnet alternativ ikke er mulig. Et EKG skal utføres før samtidig administrasjon, med ukentlig monitorering i minst 3 uker og deretter som klinisk indisert. Den anbefalte dosen av ivosidenib skal reduseres til 250 mg én gang daglig hvis bruken av moderate eller sterke CYP3A4-hemmere ikke kan unngås (se pkt. 4.2 og 4.5).

Hvis administrasjon av furosemid (et OAT3-substrat) er klinisk indisert for å håndtere tegn/symptomer på differensieringssyndrom, skal pasienter monitoreres tett for elektrolyttubalanser og forlenget QTc-intervall.

Pasienter med kongestiv hjertesvikt eller elektrolyttavvik skal monitoreres tett med periodisk monitorering av EKG og elektrolytter under behandlingen med ivosidenib.

Behandling med Tibsovo skal seponeres permanent dersom pasientene utvikler forlenget QTc-intervall med tegn eller symptomer på livstruende arytmi (se pkt. 4.2).

Ivosidenib skal brukes med forsiktighet hos pasienter med albuminnivåer under normalområdet, eller hos undervektige pasienter.

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon

Sikkerhet og effekt av ivosidenib er ikke fastslått hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²). Tibsovo skal brukes med forsiktig hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og denne pasientpopulasjonen skal monitoreres tett (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av ivosidenib er ikke fastslått hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B og C). Tibsovo skal brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, og denne pasientpopulasjonen skal monitoreres tett (se pkt. 4.2 og 5.2).

Tibsovo skal brukes med forsiktighet hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) (se pkt. 4.8).

CYP3A4-substrater

Ivosidenib induserer CYP3A4 og kan derfor redusere systemisk eksponering for CYP3A4-substrater. Pasienter bør monitoreres for tap av soppdrepende effekt dersom bruk av itrakonazol eller ketokonazol ikke kan unngås (se pkt. 4.5).

Fertile kvinner / prevensjon

Kvinner i fertil alder må ta en graviditetstest før behandling med Tibsovo, og må unngå å bli gravide under behandlingen (se pkt. 4.6).

Kvinner i fertil alder og menn med kvinnelige partnere i fertil alder skal bruke sikker prevensjon under behandling med Tibsovo og i minst 1 måned etter siste dose.

Ivosidenib kan redusere systemiske konsentrasjoner av hormonelle prevensjonsmidler, og derfor anbefales samtidig bruk av en barrieremetode (se pkt. 4.5 og 4.6).

Laktoseintoleranse

Tibsovo inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør unngå dette legemidlet.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på ivosidenib

Sterke CYP3A4-induktorer

Ivosidenib er et CYP3A4-substrat. Samtidig administrasjon av sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, johannesurt (*Hypericum perforatum*)) forventes å redusere plasmakonsentrasjoner av ivosidenib og er kontraindisert under behandling med Tibsovo (se pkt. 4.3). Ingen kliniske studier som undersøker farmakokinetikken til ivosidenib sammen med en CYP3A4-induktor, har blitt utført.

Moderate eller sterke CYP3A4-hemmere

Hos friske individer førte administrasjon av én enkelt dose på 250 mg ivosidenib og 200 mg itraconazol én gang daglig i 18 dager til en økning i ivosidenib AUC med 169 % (90 % KI: 145, 195) uten endring i C_{max} . Samtidig administrasjon av moderate eller sterke CYP3A4-hemmere øker plasmakonsentrasjonen av ivosidenib. Dette kan øke risikoen for forlenget QTc-intervall, og egnede alternativer som ikke er moderate eller sterke CYP3A4-hemmere, bør vurderes i den grad dette er mulig under behandlingen med Tibsovo. Pasienter skal behandles med forsiktighet og monitoreres tett for forlenget QTc-intervall hvis bruk av et egnet alternativ ikke er mulig. Hvis bruk av moderate eller sterke CYP3A4-hemmere ikke kan unngås, skal anbefalt dose av ivosidenib reduseres til 250 mg én daglig (se pkt. 4.2 og 4.4).

- Moderate CYP3A4-hemmere omfatter aprepitant, ciklosporin, diltiazem, erytromycin, flukonazol, grapefrukt og grapefruktjuice, isavukonazol, verapamil.
- Sterke CYP3A4-hemmere omfatter klaritromycin, itraconazol, ketokonazol, posakonazol, ritonavir, vorikonazol.

Legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet

Samtidig administrasjon av legemidler kjent for å forlenge QTc-intervallet (f.eks. antiarytmika, fluorokinoloner, 5-HT₃-reseptorantagonister, triazolantimykotika) kan øke risikoen for forlenget QTc-intervall og skal unngås så langt som mulig under behandlingen med Tibsovo. Pasienter skal behandles med forsiktighet og monitoreres tett for forlenget QTc-intervall hvis bruk av et egnet alternativ ikke er mulig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Effekt av ivosidenib på andre legemidler

Interaksjoner med transportører

Ivosidenib hemmer P-gp og har potensialet til å indusere P-gp. Det kan derfor endre systemisk eksponering for virkestoffer som hovedsakelig transporteres av P-gp (f.eks. dabigatran). Samtidig administrasjon av dabigatran er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Ivosidenib hemmer OAT3, organisk aniontransporterende polypeptid 1B1 (OATP1B1) og organisk aniontransporterende polypeptid 1B3 (OATP1B3). Det kan derfor øke systemisk eksponering for OAT3- eller OATP1B1/1B3-substrater. Samtidig administrasjon av OAT3-substrater (f.eks. benzylpenicillin, furosemid) eller sensitive OATP1B1/1B3-substrater (f.eks. atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin) skal unngås når det er mulig under behandlingen med Tibsovo (se pkt. 5.2). Pasienter skal behandles med forsiktighet hvis bruk av et egnet alternativ ikke er mulig. Hvis administrasjon av furosemid er klinisk indisert for å håndtere tegn/symptomer på

differensieringssyndrom, skal pasienter monitoreres tett for elektrolyttubalanser og forlenget QTc-intervall.

Enzyminduksjon

Cytokrom P450 (CYP)-enzymer

Ivosidenib induserer CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9, og kan indusere CYP2C19. Det kan derfor redusere systemisk eksponering for substrater til disse enzymene. Egnede alternativer som ikke er CYP3A4-, CYP2B6-, CYP2C8- eller CYP2C9-substrater med en smal terapeutisk indeks eller CYP2C19-substrater, skal vurderes under behandlingen med Tibsovo. Pasienter skal monitoreres for tap av substrateffekt hvis bruk av slike legemidler ikke kan unngås (se pkt. 5.2).

- CYP3A4-substrater med smal terapeutisk indeks omfatter alfentanil, ciklosporin, everolimus, fentanyl, pimozid, kinidin, sirolimus, takrolimus.
- CYP2B6-substrater med smal terapeutisk indeks omfatter syklofosfamid, ifosfamid, metadon.
- CYP2C8-substrater med smal terapeutisk indeks omfatter paklitaksel, pioglitazon, repaglinid.
- CYP2C9-substrater med smal terapeutisk indeks omfatter fenytoin, warfarin.
- CYP2C19-substrater omfatter omeprazol.

Itrakonazol eller ketokonazol må ikke brukes sammen med Tibsovo på grunn av forventet tap av soppdrepende effekt.

Ivosidenib kan redusere systemiske konsentrasjoner av hormonelle prevensjonsmidler og derfor anbefales samtidig bruk av en barriereprevensjon i minst 1 måned etter den siste dosen (se pkt. 4.4 og 4.6).

Uridindifosfatglukuronosyltransferaser (UGT-er)

Ivosidenib har potensialet til å indusere UGT-er, og det kan derfor redusere systemisk eksponering for substrater fra disse enzymene (f.eks. lamotrigin, raltegravir). Egnede alternativer som ikke er UGT-substrater, skal vurderes under behandling med Tibsovo. Pasienter skal monitoreres for tap av UGT-substrateffekt hvis bruk av slike legemidler ikke kan unngås (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon

Kvinner i fertil alder må ta en graviditetstest før de starter behandling med Tibsovo, og må unngå å bli gravide under behandlingen (se pkt. 4.4).

Kvinner i fertil alder og menn med kvinnelige partnere i fertil alder skal bruke sikker prevensjon under behandling med Tibsovo og i minst 1 måned etter siste dose.

Ivosidenib kan redusere systemiske konsentrasjoner av hormonelle prevensjonsmidler og derfor anbefales samtidig bruk av en alternativ prevensjonsmetode slik som barriereprevensjon (se pkt. 4.4 og 4.5).

Graviditet

Det er ingen data på bruk av ivosidenib hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Tibsovo er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon. Pasienter skal være informert om den potensielle risikoen for fosteret hvis legemidlet brukes under graviditet, eller hvis en pasient (eller kvinnelig partner til en behandlet mannlig pasient) blir gravid i løpet av behandlingen eller i den første måneden etter den siste dosen.

Amming

Det er ukjent om ivosidenib og dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ingen studier for å evaluere utskillelse av ivosidenib og metabolitter i melk hos dyr. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Amming skal opphøre under behandling med Tibsovo og i minst 1 måned etter den siste dosen.

Fertilitet

Det finnes ikke humane effektdata for ivosidenib på fertilitet. Det foreligger ingen drektighetsstudier på dyr for å evaluere effekten av ivosidenib. Uønskede effekter på reproduksjonsorganer ble observert i en 28-dagers toksisitetsstudie med gjentatt dosering (se pkt. 5.3). Den kliniske relevansen av disse effektene er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tibsovo har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Fatigue og svimmelhet har blitt rapportert hos noen pasienter som har tatt ivosidenib (se pkt. 4.8), og skal tas hensyn til under vurderingen av en pasients evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Nylig diagnostisert akutt myelogen leukemi i kombinasjon med azacitidin

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene var oppkast (40 %), nøytropeni (31 %), trombocytopeni (28 %), forlenget QT-intervall på elektrokardiogram (21 %), søvnløshet (19 %).

De vanligste alvorlige bivirkningene var differensieringssyndrom (8 %) og trombocytopeni (3 %).

Hos pasienter behandlet med ivosidenib i kombinasjon med azacitidin var frekvensen av seponering av ivosidenib på grunn av bivirkninger 6 %. Bivirkninger som førte til seponering, var forlenget QT-intervall på elektrokardiogram (1 %), søvnløshet (1 %), nøytropeni (1 %) og trombocytopeni (1 %).

Frekvensen til disse doseavbruddene med ivosidenib på grunn av bivirkninger var 35 %. De vanligste bivirkningene som førte til doseavbrudd var nøytropeni (24 %), forlenget QT-intervall på elektrokardiogram (7 %), trombocytopeni (7 %) leukopeni (4 %) og differensieringssyndrom (3 %).

Frekvensen til disse dosereduksjonene med ivosidenib på grunn av bivirkninger var 19 %. Bivirkninger som førte til dosereduksjon, var forlenget QT-intervall på elektrokardiogram (10 %), nøytropeni (8 %) og trombocytopeni (1 %).

Bivirkningstabell

Frekvensen av bivirkninger er basert på studien AG120-C-009 som inkluderte 72 pasienter med nylig diagnostisert AML randomisert til og behandlet med ivosidenib (500 mg daglig) i kombinasjon med azacitidin. Median behandlingsvarighet med Tibsovo var 8 måneder (område 0,1 til 40,0 måneder). Frekvensen av bivirkninger er basert på alle årsaker og frekvenser for bivirkninger hvor en andel av hendelsene ved en bivirkning kan ha andre årsaker enn ivosidenib, slik som sykdom, andre legemidler eller ikke-relaterte årsaker.

Frekvens er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$). Bivirkningene er presentert etter synkende alvorlighetsgrad innenfor hver frekvensgruppe.

Tabell 2 - Bivirkninger rapportert hos pasienter med nylig diagnostisert AML behandlet med ivosidenib i kombinasjon med azacitidin i klinisk studie AG120-C-009 (N = 72)

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Differensieringssyndrom, leukocytose, trombocytopeni, nøyttropeni
	Vanlige	Leukopeni
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	Søvnløshet
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine, svimmelhet
	Vanlige	Perifer nevropati
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Oppkast ¹
	Vanlige	Orofaryngeal smerte
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Smerter i armer og ben, leddsmerter, ryggsmerte
Undersøkelser	Svært vanlige	Forlenget QT-intervall på elektrokardiogram

¹ Gruppert begrep omfatter oppkast og brekning.

Tidligere behandlet, lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene var tretthet (43 %), kvalme (42 %), abdominal smerte (35 %), diaré (35 %), redusert appetitt (24 %), ascites (23 %), oppkast (23 %) anemi (19 %) og utslett (15 %).

De vanligste alvorlige bivirkningene var ascites (2 %), hyperbilirubinemi (2 %) og kolestatisk gulsott (2 %).

Hos pasienter behandlet med ivosidenib var frekvensen av behandlingsseponering på grunn av bivirkninger 2 %. Bivirkninger som førte til seponering, var ascites (1 %) og hyperbilirubinemi (1 %).

Frekvensen til disse doseavbruddene med ivosidenib på grunn av bivirkninger var 16 %. De vanligste bivirkningene som førte til doseavbrudd var hyperbilirubinemi (3 %), økt alaninaminotransferase (3 %), økt aspartataminotransferase (3 %) ascites (2 %) og fatigue (2 %).

Frekvensen til disse dosereduksjonene med ivosidenib på grunn av bivirkninger var 4 %. Bivirkninger som førte til dosereduksjon, var forlenget QT-intervall på elektrokardiogram (3 %), perifer nevropati (1 %).

Bivirkningstabell

Frekvensen av bivirkninger er basert på studie AG120-C-005 som inkluderte 123 pasienter med tidligere behandlet, lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom, randomisert og behandlet med 500 mg ivosidenib én gang daglig. Median behandlingsvarighet med Tibsovo var 2,8 måneder (område 0,1 til 45,1 måneder (standardavvik [SD]) 6,7 (8,2 måneder).

Frekvensen av bivirkninger er basert på alle årsaker og frekvenser for bivirkninger hvor en andel av hendelsene ved en bivirkning kan ha andre årsaker enn ivosidenib, slik som sykdom, andre legemidler eller ikke-relaterte årsaker.

Frekvens er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$). Bivirkningene er presentert etter synkende alvorlighetsgrad innenfor hver frekvensgruppe.

Tabell 3 - Bivirkninger rapportert hos pasienter med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom behandlet med ivosidenib i klinisk studie AG120-C-005 (N = 123)

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Anemi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Redusert appetitt
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Perifer nevropati, hodepine
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Ascites, diaré, oppkast, kvalme, abdominal smerte
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Kolestatisk gulsott, hyperbilirubinemi
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett ¹
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Fatigue
	Vanlige	Fall
Undersøkelser	Svært vanlige	Økt aspartataminotransferase, økt bilirubin i blodet
	Vanlige	Forlenget QT-intervall på elektrokardiogram, økt alaninaminotransferase, redusert antall hvite blodceller, redusert antall blodplater

¹ Gruppebegrep omfatter utslett, makuløst-papuløst utslett, erytem, makuløst utslett, generalisert flassende dermatitt, legemiddelerupsjon og hypersensitivitet overfor legemidlet.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Differensieringssyndrom hos pasienter med akutt myelogen leukemi (se pkt. 4.2 og 4.4)

I studie AG120-C-009 oppstod differensieringssyndrom hos 14 % av de 72 pasientene med nylig diagnostisert AML behandlet med Tibsovo i kombinasjon med azacitidin. Ingen pasienter avbrøt behandling med ivosidenib på grunn av differensieringssyndrom, og doseavbrudd (3 %) for å håndtere tegn/symptomer var nødvendig hos et mindretall av pasientene. Av de 10 pasientene som opplevde differensieringssyndrom, ble alle friske etter behandling eller etter doseavbrudd med Tibsovo. Median tid for start av differensieringssyndrom var 20 dager. Differensieringssyndrom oppstod så tidlig som 3 dager og opptil 46 dager etter start av behandling under kombinasjonsbehandling.

Forlenget QTc-intervall (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5)

I studie AG120-C-009 ble det blant 72 pasienter med nylig diagnostisert AML behandlet med ivosidenib i kombinasjon med azacitidin, rapportert forlenget QT-intervall på elektrokardiogram for 21 %; 11 % opplevde reaksjoner av grad 3 eller høyere. Basert på analyse av EKG-ene fant man at 15 % av pasientene som ble behandlet med ivosidenib i kombinasjon med azacitidin, og som hadde minst en EKG-vurdering etter baseline, hadde et QTc-intervall > 500 msek, 24 % hadde en økning fra baseline QTc > 60 msek. Én prosent (1 %) av pasientene seponerte behandling med ivosidenib på grunn av forlenget QT-intervall på elektrokardiogram, doseavbrudd og reduksjon var nødvendig hos hhv. 7 % og 10 % av pasientene. Median tid til start av forlenget QT-intervall hos pasienter behandlet med ivosidenib var 29 dager. Forlenget QT-intervall på elektrokardiogram oppstod så tidlig som 1 dag og opptil 18 måneder etter start av behandling.

I studie AG120-C-005 hos de 123 pasientene med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom behandlet med ivosidenib monoterapi ble forlenget QT-intervall på elektrokardiogram rapportert hos 10 %; 2 % opplevde reaksjoner av grad 3 eller høyere. Basert på analysen av EKG-er hadde 2 % av pasientene et QTc intervall > 500 msek og 5 % forlenget QTc-intervall > 60 msek fra baseline. Dosereduksjon for å håndtere tegn/symptomer var nødvendig hos 3 % av pasientene. Median tid til start av forlenget QT-intervall hos pasienter behandlet med ivosidenib monoterapi var 28 dager. Forlenget QT-intervall på elektrokardiogram oppstod så tidlig som 1 dag og opptil 23 måneder etter behandlingsstart.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av ivosidenib er ikke fastslått hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B og C). En trend til en høyere forekomst av bivirkninger ble observert hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

I tilfelle overdose vil toksisitet sannsynligvis fremkomme som forverring av bivirkningene knyttet til ivosidenib (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes nøye og gis egnet støttebehandling (se pkt. 4.2 og 4.4). Det er ingen kjent antidot mot ivosidenib i tilfelle overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler; andre antineoplastiske midler
ATC-kode: L01XX62

Virkningsmekanisme

Ivosidenib er en hemmer av det mutante IDH1-enzymet. Mutant IDH1 konverterer alfa-ketoglutarat (α -KG) til 2-hydroksyglutarat (2-HG) som blokkerer celledifferensiering og fremmer karsinogenese i både hematologiske og ikke-hematologiske maligniteter. Virkningsmekanismen til ivosidenib utover evnen til å redusere 2-HG og gjenopprette celledifferensiering er ikke fullt ut forstått på tvers av indikasjoner.

Farmakodynamiske effekter

Flere doser av ivosidenib 500 mg daglig reduserte plasmakonsentrasjoner av 2-HG hos pasienter med hematologiske maligniteter og kolangiokarsinom med mutert IDH1 til nivåer tilnærmet de som observeres hos friske individer. I benmarg hos pasienter med hematologiske maligniteter og i tumorbiopsi hos pasienter med kolangiokarsinom var gjennomsnittlig (% variasjonskoeffisient [% CV]) reduksjon i 2-HG-konsentrasjoner hhv. 93,1 % (11,1 %) og 82,2 % (32,4 %).

Ved bruk av en QTc-modell for ivosidenibkonsentrasjon ble et konsentrasjonsavhengig forlenget QTc-intervall på cirka 17,2 msek (90 % KI: 14,7, 19,7) estimert ved steady-state $C_{\max}$ basert på en analyse av 173 pasienter med AML som fikk 500 mg ivosidenib én gang daglig. Et konsentrasjonsavhengig forlenget QTc-intervall på cirka 17,2 msek (90 % KI: 14,3, 20,2) ble observert ved steady-state $C_{\max}$ etter en 500 mg daglig dose basert på en analyse av 101 pasienter med kolangiokarsinom som tok ivosidenib 500 mg daglig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Klinisk effekt

Nylig diagnostisert akutt myelogen leukemi i kombinasjon med azacitidin

Effekten og sikkerheten av Tibsovo ble evaluert i en randomisert, multisenter, dobbeltblind, placebokontrollert klinisk studie (AG120-C-009) av 146 voksne pasienter med tidligere ubehandlet

AML med en IDH1-mutasjon som ikke kvalifiserte for intensiv induksjonskjemoterapi basert på minst ett av de følgende kriteriene: 75 år eller eldre, ECOG-funksjonsstatus (Eastern Cooperative Oncology Group) på 2, alvorlig hjerte- eller lungesykdom, nedsatt leverfunksjon med bilirubin > 1,5 ganger øvre grense av normal, kreatininclearance < 45 ml/min eller annen komorbiditet. Genmutasjonsanalyse for sentral bekreftelse av IDH1-mutasjon fra benmarg og/eller perifert blod ble utført for alle pasientene ved bruk av Abbott RealTime™ IDH1 Assay. Pasientene ble randomisert til å ta enten Tibsovo 500 mg eller tilsvarende utformet placebo oralt én gang daglig med azacitidin 75 mg/m²/dag subkutant eller intravenøst i 1 uke hver 4. uke til slutten av studien, sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Median alder av pasienter behandlet med Tibsovo var 76 år (intervall: 58 til 84); 58 % var menn; 21 % asiater, 17 % var hvite, 61 % ikke rapportert og hadde en ECOG-funksjonsstatus på 0 (19 %), 1 (44 %) eller 2 (36 %). 75 prosent av pasientene hadde førstegangsdiagnose av AML. Generelt hadde pasientene dokumentert fordelaktig (4 %), middels (67 %) eller dårlig/annen (26 %) cytogenetisk risiko vurdert av utprøvere basert på NCCNs (National Comprehensive Cancer Network) retningslinjer for klinisk praksis innen onkologi (2017).

Effekt ble basert på det primære effektendepunktet hendelsesfri overlevelse (EFS) målt fra datoen for randomisering til behandlingssvikt, tilbakefall fra remisjon, eller død uansett årsak. Behandlingssvikt ble definert som manglende evne til å oppnå komplett remisjon (CR) innen uke 24. Total overlevelse (OS), CR-rate, CR + CR med delvis hematologisk helbredelsesrate (CR + CRh) og objektiv responsrate (ORR) var de sekundære effektendepunktene (tabell 4 og figur 1).

Tabell 4 - Effekresultater hos pasienter med nylig diagnostisert AML i kombinasjon med azacitidin

Endepunkt	Ivosidenib (500 mg daglig) + azacitidin N = 72	Placebo + azacitidin N = 74
Hendelsesfri overlevelse , hendelser (%)	46 (63,9)	62 (83,8)
Behandlingssvikt	42 (58,3)	59 (79,7)
Tilbakefall	3 (4,2)	2 (2,7)
Død	1 (1,4)	1 (1,4)
Relativ risiko ¹ (95 % KI)	0,33 (0,16, 0,69)	
OS hendelser (%)	28 (38,9)	46 (62,2)
Median OS (95 % KI) måneder	24,0 (11,3, 34,1)	7,9 (4,1, 11,3)
Relativ risiko ¹ (95 % KI)	0,44 (0,27, 0,73)	
CR , n (%)	34 (47,2)	11 (14,9)
95 % KI ²	(35,3, 59,3)	(7,7, 25,0)
Odds ratio ³ (95 % KI)	4,76 (2,15, 10,50)	
CR + CRh -rate, n (%)	38 (52,8)	13 (17,6)
95 % KI ²	(40,7, 64,7)	(9,7, 28,2)
Odds ratio ³ (95 % KI)	5,01 (2,32, 10,81)	
CR + CRi -rate, n (%)	39 (54,2)	12 (16,2)
95 % KI ²	(42,0, 66,0)	(8,7, 26,6)
Odds ratio ³ (95 % KI)	5,90 (2,69, 12,97)	

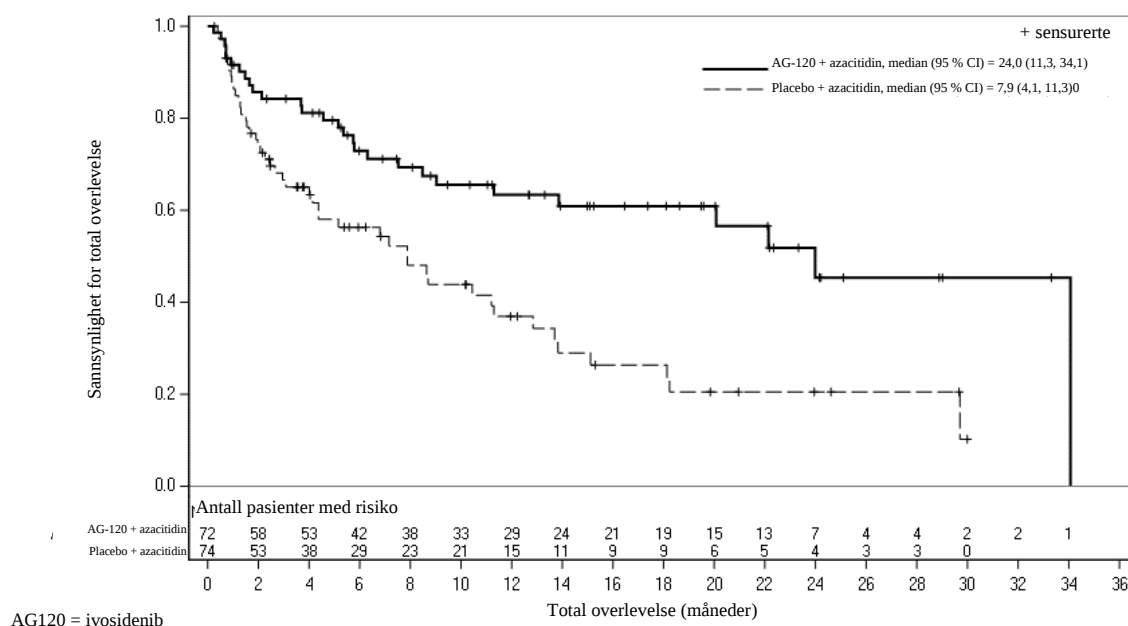
KI = konfidensintervall; CR = komplett remisjon; CRh = komplett remisjon med delvis hematologisk helbredelse; CRi = komplett remisjon med ufullstendig hematologisk helbredelse; OS = total overlevelse; PR = delvis respons.

¹ Relativ risiko estimeres med Cox-modellen for proporsjonale intensiteter stratifisert med faktorer for stratifisert randomisering (AML-status og geografisk region) med PBO+AZA som nevner.

² KI-prosent er beregnet med Clopper-Pearson-metoden (eksakt binominal).

³ Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estimat for odds ratio er beregnet med PBO+AZA som nevner.

Figur 1: Kaplan Meier-plott over total overlevelse (OS)



En oppdatert OS-analyse, utført på 64,2 % (N = 95) av hendelsene, bekreftet den totale overlevesfordelen til Tibsovo i kombinasjon med azacitidin sammenlignet med placebo i kombinasjon med azacitidin, med en median OS på henholdsvis 29,3 måneder vs. 7,9 måneder (HR = 0,42; 95 % KI: 0,27 til 0,65).

Tidligere behandlet, lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom

Effekten av Tibsovo ble evaluert i en randomisert (2:1), multisenter, dobbeltblind, placebokontrollert, klinisk fase 3-studie (studie AG120-C-005) av 185 voksne pasienter med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med en IDH1 R132-mutasjon der sykdommen hadde utviklet seg etter minst 1, men ikke mer enn 2, tidligere behandlingsregimer, inkludert minst ett regime som inneholdt gemcitabin eller 5-FU, og en forventet overlevelse på ≥ 3 måneder.

Pasientene ble randomisert til å ta enten Tibsovo 500 mg oralt én gang daglig eller tilsvarende utformet placebo inntil sykdomsprogresjon eller utvikling av uakseptabel toksisitet. Randomisering ble stratifisert etter antall tidligere terapier (1 eller 2). Kvalifiserte pasienter som ble randomisert til placebo, fikk lov til å gå over til å ta Tibsovo etter dokumentert radiografisk sykdomsprogresjon slik den ble vurdert av utprøver. Genmutasjonsanalyse for sentral bekreftelse av IDH1-mutasjon fra tumorvevsbiopsi ble utført på alle pasientene ved hjelp av OncomineTM Dx Target Test.

Median alder var 62 år (intervall: 33 til 83). Majoriteten av pasientene var kvinner (63 %), 57 % var hvite og 37 % hadde en ECOG-funksjonsstatus på 0 eller 1 (62 %). Alle pasienter fikk minst 1 tidligere linje av systemisk behandling og 47 % fikk to tidligere linjer. De fleste pasientene hadde intrahepatisk kolangiokarsinom (91 %) ved diagnose, og 92 % hadde metastatisk sykdom. På tvers av begge armene hadde 70 % av pasientene en R132C-mutasjon, 15 % hadde en R132L-mutasjon, 12 % hadde en R132G-mutasjon, 1,6 % hadde en R132S-mutasjon og 1,1 % hadde en R132H-mutasjon.

Det primære effektmålet var progresjonsfri overlevelse (PFS) som bestemt av IRC (Independent Radiology Center) iht. RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) v1.1, som ble definert som tid fra randomisering til økt progresjon eller død uansett årsak.

Total overlevelse (OS) var et sekundært effektendepunkt. Slik som tillatt per protokoll gikk en stor andel (70,5 %) av pasientene i placeboarmen over til å ta Tibsovo etter radiografisk sykdomsprogresjon slik den ble vurdert av utprøver.

Effektresultatene er sammenfattet i tabell 5.

Tabell 5 - Effektresultater hos pasienter s med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom

Endepunkt	Ivosidenib (500 mg daglig)	Placebo
Progresjonsfri overlevelse (PFS) ved IRC-vurdering	N = 124	N = 61
Hendelser, n (%)	76 (61)	50 (82)
Progressiv sykdom	64 (52)	44 (72)
Død	12 (10)	6 (10)
Median PFS, måneder (95 % KI)	2,7 (1,6, 4,2)	1,4 (1,4, 1,6)
Relativ risiko (95 % KI)¹	0,37 (0,25, 0,54)	
P-verdi²	<0,0001	
PFS-rate (%)³		
6 måneder	32,0	IE
12 måneder	21,9	IE
Total overlevelse⁴	N = 126	N = 61
Død, n (%)	100 (79)	50 (82)
Median OS (måneder, 95 % KI)	10,3 (7,8, 12,4)	7,5 (4,8, 11,1)
Relativ risiko (95 % KI)¹	0,79 (0,56, 1,12)	
P-verdi²	0,093	

IRC: Independent Radiology Center; KI: konfidensintervall, IE = ikke estimerbar.

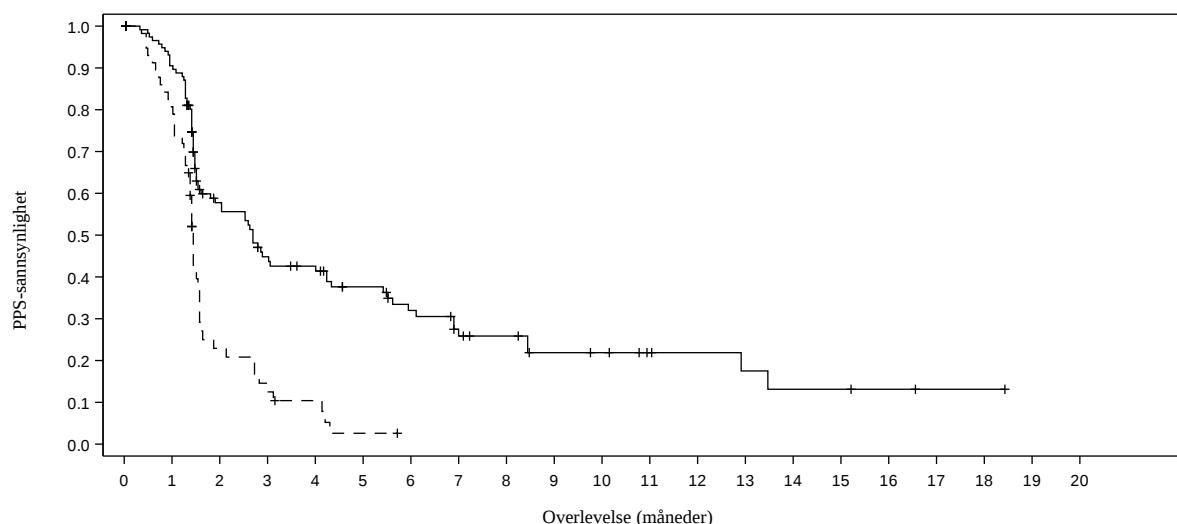
¹ Relativ risiko er beregnet med Cox' stratifiserte regresjonsmodell. Stratifiseringsfaktor er antall tidligere linjer av behandling ved randomisering.

² P-verdi er beregnet fra 1-sidig stratifisert log-rank-test uten justering for overgang. Stratifiseringsfaktor er antall tidligere linjer av behandling ved randomisering.

³ Basert på Kaplan-Meier-estimat. Ingen pasienter randomisert til placebo oppnådde PFS på 6 måneder eller lengre.

⁴ OS-resultater er basert på den endelige analysen av OS (basert på 150 dødsfall; datastopp: 30. mai 2020) som oppstod 16 måneder etter den endelige analysen av PFS (datastopp: 31. januar 2019).

Figur 2: Kaplan Meier-plott over progresjonsfri overlevelse etter IRC

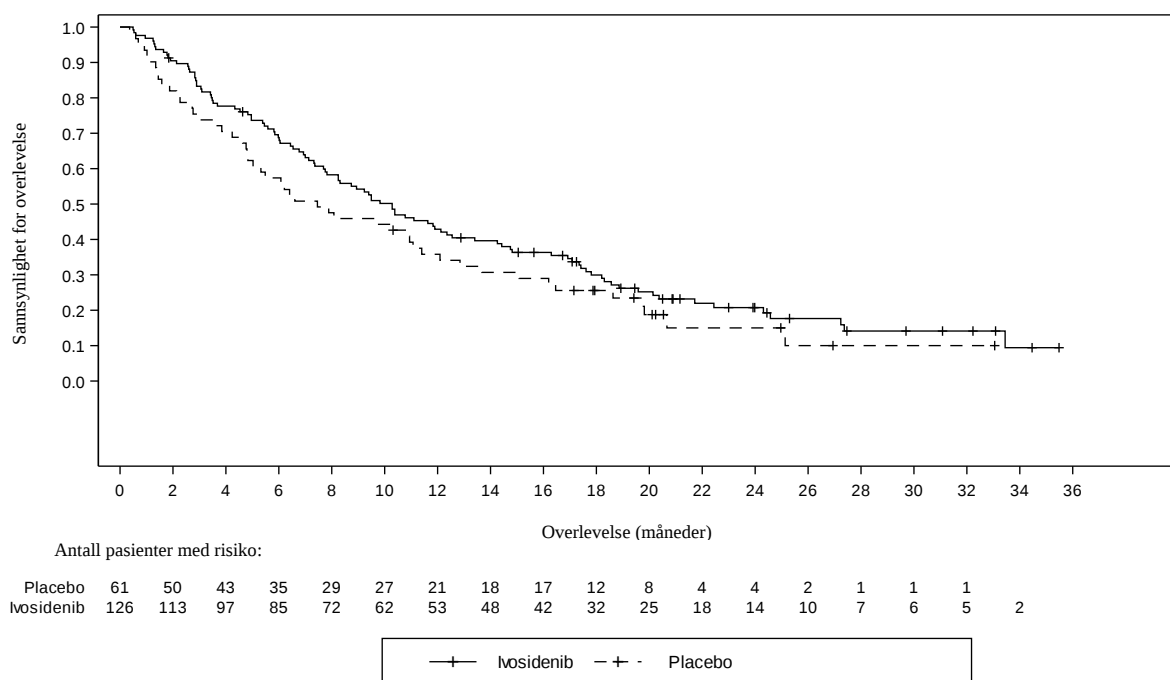


Antall pasienter med risiko:

Placebo	61	46	11	6	4	1													
Ivosidenib	124	105	54	40	36	28	22	16	14	10	9	6	5	4	3	3	2	1	1

—+— Ivosidenib -+- Placebo

Figur 3: Kaplan-Meier-plott over total overlevelse



Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Tibsovo i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av alle tilstander inkludert i kategorien malign neoplasme (unntatt kreft i sentralnervesystem, neoplasmer i hematopoietisk og lymfoid vev) og i behandlingen av malign neoplasme i sentralnervesystemet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Tibsovo i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av akutt myelogen leukemi (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Totalt 10 kliniske studier har bidratt til karakteriseringen av ivosidenibs kliniske farmakologi. Fem studier er utført på friske individer og 3 studier er utført på pasienter med avanserte maligniteter inkludert 2 studier på pasienter med kolangiokarsinom. To studier er utført på pasienter med nylig diagnostisert AML som fikk ivosidenib i kombinasjon med azacitidin. Farmakokinetiske endepunkter er blitt vurdert i plasma og urin. Farmakodynamiske endepunkter er blitt vurdert i plasma, urin, tumorbiopsi og benmarg (bare i studier på pasienter med avanserte maligniteter). Steady-state-farmakokinetikken til ivosidenib 500 mg var sammenlignbar mellom pasienter med nylig diagnostisert AML og kolangiokarsinom.

Absorpsjon

Etter en oral enkeltdose på 500 mg var median tid til C_{max} (T_{max}) cirka 2 timer hos nylig diagnostiserte AML-pasienter behandlet med en kombinasjon av ivosidenib og azacitidin og hos kolangiokarsinompasienter.

Hos pasienter med nylig diagnostisert AML behandlet med en kombinasjon av ivosidenib (500 mg daglig dose) og azacitidin, var gjennomsnittlig steady-state C_{max} 6145 ng/ml (CV %: 34) og gjennomsnittlig steady-state AUC var 106 326 ng time/ml (CV %: 41).

Hos pasienter med kolangiokarsinom var gjennomsnittlig $C_{\max}$ 4060 ng/ml (% CV: 45) etter en enkeltdose på 500 mg og 4799 ng/ml (CV %: 33) ved steady state for 500 mg daglig. AUC var 86 382 ng time/ml (CV %: 34).

Akkumulasjonsrater var cirka 1,6 for AUC og 1,2 for $C_{\max}$ hos pasienter med nylig diagnostisert AML behandlet med en kombinasjon av ivosidenib og azacitidin, og cirka 1,5 for AUC og 1,2 for $C_{\max}$ hos pasienter med kolangiokarsinom i løpet av én måned når ivosidenib ble administrert med 500 mg daglig. Steady-state-plasmanivåer ble oppnådd innen 14 dager med dosering én gang daglig.

Signifikante økninger i ivosidenib $C_{\max}$ (med cirka 98 %; 90 % KI: 79, 119) og AUC_{inf} (med cirka 25 %) ble observert etter administrasjon av en enkeltdose sammen med et fettrikt måltid (cirka 900 til 1000 kalorier, 56 % til 60 % fett) hos friske individer (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Basert på en analyse av populasjonsfarmakokinetikk er gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum for ivosidenib ved steady-state (V_c/F) 3,20 l/kg (CV %: 47,8) hos pasienter med nylig diagnostisert AML behandlet med en kombinasjon av ivosidenib og azacitidin, og 2,97 l/kg (CV %: 25,9) hos pasienter med kolangiokarsinom behandlet med ivosidenib som monoterapi.

Biotransformasjon

Ivosidenib var den dominerende komponenten (> 92 %) av total radioaktivitet i plasma fra friske individer. Det blir primært metabolisert via oksidative veier mediert hovedsakelig av CYP3A4 med mindre bidrag via N-dealkylering og hydrolytiske veier.

Ivosidenib induserer CYP3A4 (inkludert egen metabolisme), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, og kan indusere CYP2C19 og UGT-er. Det kan derfor redusere systemisk eksponering for substrater til disse enzymerne (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.6).

Ivosidenib hemmer P-gp in vitro og har potensialet til å indusere P-gp. Det kan derfor endre systemisk eksponering for virkestoffer som hovedsakelig transporteres av P-gp (se pkt. 4.3 og 4.5).

In vitro-data tyder på at ivosidenib har potensialet til å hemme OAT3, OATP1B1 og OATP1B3 ved klinisk relevante konsentrasjoner, og det kan derfor øke systemisk eksponering for OAT3-, OATP1B1- eller OATP1B3-substrater (se pkt. 4.5).

Eliminasjon

Hos pasienter med nylig diagnostisert AML behandlet med en kombinasjon av ivosidenib og azacitidin var gjennomsnittlig tilsynelatende clearance av ivosidenib ved steady-state 4,6 l/time (35 %) med en gjennomsnittlig halveringstid på 98 timer (42 %).

Hos pasienter med kolangiokarsinom var gjennomsnittlig tilsynelatende clearance av ivosidenib ved steady-state 6,1 l/time (31 %) med en gjennomsnittlig halveringstid på 129 timer (102 %).

Hos friske individer ble 77 % av en oral enkeltdose med ivosidenib funnet i feces, hvorav 67 % ble gjenfunnet uendret. Cirka 17 % av en oral enkeltdose ble funnet i urin, hvorav 10 % ble gjenfunnet uendret.

Linearitet/ikke-linearitet

AUC og $C_{\max}$ av ivosidenib økte mindre enn proporsjonalt med dose fra 200 mg til 1200 mg én gang daglig (0,4 til 2,4 ganger anbefalt dose).

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen klinisk betydningsfulle effekter på ivosidenibs farmakokinetikk ble observert hos eldre pasienter opptil 84 år. Farmakokinetikken til ivosidenib hos pasienter som er 85 år eller eldre, er ikke kjent (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen klinisk betydningsfulle effekter på ivosidenibs farmakokinetikk ble observert hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Farmakokinetikken til ivosidenib hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) eller nyresvikt som krever dialyse, er ikke kjent (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Basert på NCI-klassifiseringen ble ingen klinisk betydningsfulle effekter på ivosidenibs farmakokinetikk observert hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Ivosidenibs farmakokinetikk hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke kjent hos pasienter med nylig diagnostisert AML og med kolangiokarsinom (se pkt. 4.2). Ingen PK-data for pasienter med nedsatt leverfunksjon stratifisert etter Child-Pugh-klassifiseringen er tilgjengelig.

Annet

Ingen klinisk betydningsfulle effekter på ivosidenibs farmakokinetikk ble observert basert på kjønn, rase, kroppsvekt eller ECOG-funksjonsstatus.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Sikkerhetsfarmakologi

Ivosidenibs potensial for QT-forlengelse ble påvist i *in vitro* og *in vivo* prekliniske studier ved klinisk relevante plasmanivåer.

Toksisitetstester ved gjentatt dosering

I dyrestudier ved klinisk relevante eksponeringer bidro ivosidenib til hematologiske uregelmessigheter (hypocellularitet av benmarg, reduksjon av lymfoider, redusert masse av røde blodceller sammen med ekstramedullær hematopoiese i milten), gastrointestinal toksisitet, funn i tyreoida (hypertrofi/hyperplasi i follikulære celler hos rotter), levertoksisitet (forhøyede transaminaser, vektøkning, hepatocellulær hypertrofi og nekrose hos rotter og hepatocellulær hypertrofi forbundet med økt levervekt hos aper) og funn i nyrene (tubulær vakuolisering og nekrose hos rotter). Toksiske effekter observert i det hematologiske systemet, GI-systemet og nyrene var reversible, mens toksiske effekter observert i lever, milt og tyreoida fremdeles var til stede på slutten av rekonvalesensperioden.

Gentoksisitet og karsinogenitet

Ivosidenib var ikke mutagen eller klastogen i konvensjonelle *in vitro* og *in vivo* gentoksisitetsanalyser. Studier av karsinogenitet har ikke blitt utført med ivosidenib.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Reproduksjonsstudier har ikke blitt utført med ivosidenib. I den 28-dagers toksitetsstudien med gjentatt dosering på rotter ble livmoratrofi observert hos hunner ved ikke-tolererte dosenivåer cirka 1,7 ganger den kliniske eksponeringen (basert på AUC), og var reversibel etter en 14-dagers rekonvalesensperiode. Testikulær degradering ble observert hos hanner ved ikke-tolererte dosenivåer cirka 1,2 ganger den kliniske eksponeringen (basert på AUC) hos dyr som ble prematurt avlivet.

I studier av embryoføtal utvikling på rotter oppstod lavere føtal kroppsvekt og forsinket skjelettossifikasjon ved fravær av maternal toksisitet. Hos kaniner ble maternal toksisitet, spontane aborter, redusert føtal kroppsvekt, økt post-implantasjonstap, forsinket skjelettossifikasjon og visceral utviklingsvariasjon (liten milt) observert. Dyrestudier tyder på at ivosidenib krysser placenta og finnes i fosterplasma. Hos rotter og kaniner var ikke-bivirkningsnivå for embryoføtal utvikling henholdsvis 0,4 og 1,4 ganger klinisk eksponering (basert på AUC).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysskarmellosenatrium
Hypromellose-acetatsuksinat
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat
Natriumlaurylsulfat (E487)

Filmdrasjering

Hypromellose
Titandioksid (E 171)
Laktosemonohydrat
Triacetin
Indigokarmin aluminiumlake (E132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flaske av høydensitets polyetylen (HDPE) med barnesikret lås av polypropylen (PP) og polyetylenbelagt induksjonsforsegling (PE). Hver flaske inneholder 60 filmdrasjerte tabletter og tørkemiddel av silikagel i en HDPE-beholder.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1728/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 4. mai 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4,2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Før Tibsovo blir lansert i den enkelte medlemsstat, må innehaveren av markedsføringstillatelsen (MAH) komme til enighet med den nasjonale kompetente myndigheten om opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmidler, distribusjonsformer og eventuelle andre sider ved programmet.

Opplæringsprogrammet er rettet mot pasienter med AML som har blitt forskrevet Tibsovo, for å gi ytterligere tilleggsinformasjon om den påviste alvorlige risikoen for differensieringssyndrom.

I alle medlemsstater hvor Tibsovo markedsføres, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sørge for at alle pasienter som forventes å bruke Tibsovo, får utdelt følgende opplæringspakke:

Informasjonspakke til pasienten:

- Pakningsvedlegg
- Pasientenkort:
 - Informasjon til pasienter med AML om at behandling med Tibsovo kan forårsake differensieringssyndrom.
 - Beskrivelse av tegn eller symptomer på denne sikkerhetsbekymringen og når man bør oppsøke legehjelp ved mistanke om differensieringssyndrom.
 - En advarsel til alt helsepersonell som behandler pasienten, også i nødstilfeller, om at pasienten bruker Tibsovo.
 - Kontaktinformasjon til den behandlende legen som har forskrevet Tibsovo.
 - Påminnelse om alltid å ha med seg kortet og vise det til helsepersonell.

Pasientenkortet vil inngå i pakningen, og innholdet vil bli fastsatt som en del av merkingen (vedlegg III).

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tibsovo 250 mg tabletter, filmdrasjerte
ivosidenib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 250 mg ivosidenib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert

60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Svelg ikke tørkemidlet.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1728/001

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Tibsovo 250 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**FLASKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tibsovo 250 mg tabletter, filmdrasjerte
ivosidenib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 250 mg ivosidenib

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Svelg ikke tørkemidlet.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Les Laboratoires Servier

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1728/001

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PASIENTKORT – AKUTT MYELOGEN LEUKEMI

**Tibsovo 250 mg filmdrasjerte tabletter
ivosidenib**

Informasjon til pasient som behandles for akutt myelogen leukemi

Dette pasientkortet inneholder viktig informasjon om Tibsovo til deg og helsepersonell.

- Ha alltid dette kortet med deg.
- Si fra til alle leger, farmasøyter eller sykepleiere at du tar Tibsovo.
- Ta kontakt med helsepersonell med én gang og vis dette kortet hvis du får noen av symptomene på listen nedenfor.
- Pass på at du bruker den nyeste versjonen av kortet. Det betyr kortet som fulgte med den siste esken med tabletter.

Om behandlingen

- Tibsovo brukes til å behandle voksne med akutt myelogen leukemi (AML) og gis i kombinasjon med en annen kreftmedisin kalt «azacitidin». Tibsovo brukes kun til pasienter med AML som har en endring (mutasjon) i IDH1-proteinet.
- Tibsovo kan forårsake **alvorlige bivirkninger**, inkludert en alvorlig tilstand kalt **differensieringssyndrom**.
- Differensieringssyndrom kan være livstruende hvis det ikke behandles.
- Differensieringssyndrom hos pasienter med AML har oppstått opptil 46 dager etter behandlingsstart.

Oppsøk lege straks hvis du får noen av følgende **symptomer** på differensieringssyndrom:

- feber
- hoste
- pusteproblemer
- utslett
- redusert vannlating
- svimmelhet eller ørhet
- rask vektøkning
- hevelse i armer eller ben

Se pakningsvedlegget til Tibsovo for mer informasjon.

Informasjon til helsepersonell

- Pasienter behandlet med Tibsovo har fått differensieringssyndrom, som kan være livstruende eller fatalt dersom det ikke behandles.
- Differensieringssyndrom hos pasienter med AML har oppstått opptil 46 dager etter behandlingsstart.
- Differensieringssyndrom er assosiert med rask proliferasjon og differensiering av myeloide celler. Symptomer omfatter:

ikke-infeksiøs leukocytose, perifert ødem, pyreksi, dyspne, pleuraeffusjon, hypotensjon, hypoksi, lungeødem, pneumonitt, perikardeffusjon, utslett, væskeoverbelastning, tumorlysesyndrom og økt kreatinin.

- Ved mistanke om differensieringssyndrom, administrer systemiske kortikosteroider og start hemodynamisk monitorering inntil symptomopphør og i minimum 3 dager.

Se preparatomtalen til Tibsovo for mer informasjon.

Denne delen må fylles ut

Pasientens navn: _____

Fødselsdato: _____

Startdato og dose for Tibsovo: _____

Forskriver/nødkontakt på sykehus: _____

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Tibsovo 250 mg tabletter, filmdrasjerte ivosidenib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tibsovo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tibsovo
3. Hvordan du bruker Tibsovo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tibsovo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tibsovo er og hva det brukes mot

Hva Tibsovo er

Tibsovo inneholder virkestoffet ivosidenib. Det er et legemiddel som brukes til å behandle spesifikke krefttyper som inneholder et mutert (endret) gen som lager et protein kalt IDH1, som spiller en viktig rolle i å lage energi for cellene. Når IDH1-genet muterer, blir IDH1-proteinet endret og fungerer ikke som det skal, noe som fører til endringer i cellen som kan føre til utvikling av kreft. Tibsovo blokkerer den muterte formen av IDH1-proteinet og hjelper til med å forsinke eller stoppe kreften i å vokse.

Hva Tibsovo brukes til

Tibsovo brukes til å behandle voksne med:

- akutt myelogen leukemi (AML). Når det brukes til pasienter med AML, vil Tibsovo bli gitt i kombinasjon med et annet kreftlegemiddel kalt «azacitidin».
- gallegangskreft (også kjent som "kolangiokarsinom"). Tibsovo brukes alene til å behandle pasienter med gallegangskreft som har spredt seg til andre deler av kroppen, og som har blitt behandlet med minst én tidligere behandling.

Tibsovo brukes bare til pasienter med AML eller gallegangskreft som er knyttet til en endring (mutasjon) i IDH1-proteinet.

2. Hva du må vite før du bruker Tibsovo

Legen din vil utføre en test for å sjekke om du har en mutasjon i IDH1-proteinet før han eller hun bestemmer om dette legemidlet er riktig behandling for deg.

Bruk ikke Tibsovo

- dersom du er allergisk overfor ivosidenib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

- dersom du allerede bruker legemidler slik som dabigatran (et legemiddel som brukes til å forhindre dannelse av blodpropper), johannesurt (et naturlegemiddel som brukes mot depresjon og angst), rifampicin (et legemiddel som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner) eller visse legemidler brukt til å behandle epilepsi (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin).
- dersom du har et medfødt hjerteproblem kalt "medfødt langt QTc-syndrom".
- dersom du har en familiehistorie med plutselig død eller unormal eller uregelmessig hjerterytme i de nedre hjertekamrene.
- dersom du har en alvorlig unormal elektrisk aktivitet i hjertet som påvirker rytmen, kalt "QTc-forlengelse".

Ikke ta Tibsovo hvis noe av det som står ovenfor gjelder deg. Hvis du er usikker, snakk med lege eller sykepleier.

Advarsler og forsiktighetsregler

Differensieringssyndrom hos pasienter med AML

Tibsovo kan forårsake en alvorlig tilstand kalt **differensieringssyndrom** hos pasienter med AML. Det er en tilstand som påvirker blodcellene, og den kan være livstruende dersom den ikke behandles.

Oppsøk lege straks hvis du har noen av følgende symptomer etter å ha tatt Tibsovo:

- feber
- hoste
- pusteproblemer
- utslett
- redusert vannlating
- svimmelhet eller ørhet
- rask vektøkning
- hevelse i armer eller ben

Dette kan være tegn på differensieringssyndrom.

Pakken inneholder et pasientkort som du alltid bør ha med deg. Det inneholder viktig informasjon til deg og helsepersonell om hva du skal gjøre hvis du får noen av symptomene på differensieringssyndrom (se avsnitt 4).

Forlenget QTc-intervall

Tibsovo kan forårsake en alvorlig tilstand kjent som **forlenget QTc-intervall**, som kan forårsake uregelmessige hjerteslag og livstruende arytmier (unormal elektrisk aktivitet i hjertet som påvirker hjerterytmen). Legen må kontrollere den elektriske aktiviteten til hjertet ditt før og under behandlingen med Tibsovo (se "Regelmessige tester").

Oppsøk lege straks hvis du føler deg svimmel, ør, får hjertebank eller besvimer (se også avsnitt 4) etter å ha tatt Tibsovo.

Under behandling må du fortelle leger at du tar Tibsovo, før du begynner å ta nye legemidler ettersom disse kan øke risikoen for unormal hjerterytme.

Hvis du får noen av de alvorlige bivirkningene ovenfor, kan legen gi deg andre legemidler for å behandle dem, og han eller hun kan be deg om å slutte å ta Tibsovo en stund eller slutte å ta det helt.

Snakk med lege før du bruker Tibsovo dersom:

- du har **hjerteproblemer** eller har **problemer med unormale elektrolyttnivåer** (slik som natrium, kalium, kalsium eller magnesium).
- du **tar visse legemidler som kan påvirke hjertet** (f.eks. de som brukes til å forhindre arytmi, kalt antiarytmika, noen antibiotika, noen antimykotika og de som brukes til å forhindre kvalme og oppkast - se "Andre legemidler og Tibsovo").

- du har nyreproblemer.
- du har leverproblemer.

Regelmessige tester

Du vil bli overvåket nøye av legen før og under behandlingen med Tibsovo. Du må ha regelmessige elektrokardiogrammer (EKG-er; en registrering av den elektriske aktiviteten i hjertet) for å overvåke hjerterytmen. Du vil ta et EKG før du starter behandling med Tibsovo, én gang i uken de første tre ukene av behandling og deretter hver måned. Ytterligere EKG-er kan tas etter anvisning fra lege. Hvis du begynner å ta visse legemidler som kan påvirke hjertet, må du ta et EKG før du starter og under behandlingen med det nye legemidlet etter behov.

Du vil også måtte ta en blodprøve før du starter behandling med Tibsovo og deretter regelmessig. Legen kan om nødvendig redusere dosen med Tibsovo, avbryte behandlingen midlertidig eller stoppe den helt.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år fordi det ikke finnes informasjon om bruken i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Tibsovo

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi de kan redusere hvor godt Tibsovo virker eller øke risikoen for bivirkninger, eller Tibsovo kan påvirke måten disse andre legemidlene virker.

Du skal spesielt **fortelle legen din** dersom du tar noen av følgende legemidler, slik at legen kan bestemme om behandlingen må endres:

- **antibiotika** brukt mot bakterieinfeksjoner (f.eks. erytromycin, klaritromycin, benzylpenicillin, ciprofloksacin, levofloksacin)
- **warfarin** (brukt til å forhindre blodpropper)
- **legemidler brukt mot soppinfeksjoner** (f.eks. itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, isavukonazol, posakonazol, vorikonazol)
- **legemidler som påvirker hjerterytmen** kjent som antiarytmika (f.eks. diltiazem, verapamil, kinidin)
- **legemidler brukt til å stoppe kvalme og oppkast** kjent som antiemetika (f.eks. aprepitant, ondansetron, tropisetron, granisetron)
- **legemidler brukt etter organtransplantasjon** kjent som immunsuppressiva (f.eks. ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus)
- **legemidler brukt mot hiv** (f.eks. raltegravir, ritonavir)
- **alfentanil** (brukt til anestesi i kirurgi)
- **fentanyl** (brukt mot sterke smerter)
- **pimozid** (brukt mot schizofreni)
- **legemidler brukt mot kreft** (f.eks. syklofosamid, ifosamid, paklitaksel)
- **metadon** (brukt mot morfin- eller heroinavhengighet eller alvorlige smerter)
- **legemidler brukt ved type 2 diabetes** (f.eks. pioglitazon, repaglinid)
- **omeprazol** (brukt mot magesår og refluks av magesyre)
- **furosemid** (brukt mot væskeansamling kjent som ødem)
- **legemidler brukt ved høyt kolesterol** kjent som statiner (f.eks. atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin)
- **lamotrigin** (brukt mot epilepsi).

Inntak av Tibsovo sammen med mat og drikke

Ta ikke grapefrukt og grapefruktjuice under behandling med Tibsovo ettersom det kan påvirke måten legemidlet fungerer på.

Graviditet, amming og fertilitet

Tibsovo anbefales ikke brukt under graviditet ettersom legemidlet kan skade det ufødte barnet. Kvinner i fertil alder må ta en graviditetstest før behandling med Tibsovo, og må unngå å bli gravide under behandlingen.

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Kontakt lege eller sykepleier straks dersom du blir gravid mens du tar Tibsovo.

Prevensjon

Tibsovo skal ikke brukes under graviditet ettersom legemidlet kan skade det ufødte barnet. Kvinner som kan bli gravide eller menn med kvinnelige partnere som kan bli gravide, må bruke sikker prevensjon for å unngå graviditet under behandling med Tibsovo og i minst 1 måned etter siste dose.

Tibsovo kan hindre hormonelle prevensjonsmidler i å virke riktig. Hvis du eller partneren din bruker hormonelle prevensjonsmidler (f.eks. p-piller eller p-plaster eller p-staver), må du også **bruke en barrieremetode** (f.eks. kondom eller pessar). Snakk med lege eller sykepleier om riktig prevensjonsmetode for deg.

Amming

Det er ikke kjent Tibsovo utskilles i morsmelk. **Du skal ikke** amme spedbarn under behandling med Tibsovo og i minst 1 måned etter siste dose.

Fertilitet

Det er ikke kjent om Tibsovo påvirker fertilitet. Hvis du er bekymret for fertiliteten mens du tar Tibsovo, snakk med lege.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet har liten påvirkning på evnen din til å kjøre og bruke verktøy eller maskiner. Hvis du føler deg uvel etter å ha tatt Tibsovo, må du ikke kjøre bil, bruke verktøy eller maskiner inntil du føler deg bra igjen.

Tibsovo inneholder laktose og natrium

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemiddelet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Tibsovo

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller sykepleier hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er **2 tabletter** (500 mg ivosidenib) som skal tas én gang daglig på omtrent **samme tid hver dag**.

Legen kan be deg om å ta **1 tablett** (250 mg ivosidenib) hvis du **tar andre legemidler**, eller for å bidra til at du **tolerer bedre noen mulige bivirkninger**.

- Ta tablettene **uten mat**. Ikke spis noe i tidsrommet **2 timer før** og **1 time etter** å ha tatt tablettene.
- Svelg tablettene hele med vann.
- **Svelg ikke tørkemidlet** som du finner i flasken. Tørkemidlet bidrar til å beskytte tablettene mot fuktighet (Se avsnitt 5 og avsnitt 6).

- Hvis du kaster opp etter å ha tatt din vanlige dose, **ikke** ta ekstra tabletter. Ta neste dose som vanlig påfølgende dag.

Dersom du tar for mye av Tibsovo

Hvis du utilsiktet tar flere tabletter enn foreskrevet av legen, **opsøk lege straks** og ta med deg legemiddelflasken.

Dersom du har glemt å ta Tibsovo

Hvis du glemmer en dose eller ikke tar den til vanlig tid, ta tablettene så snart som mulig med mindre neste dose skal tas innen 12 timer. **Ta ikke** to doser i løpet av 12 timer. Ta neste dose som vanlig påfølgende dag.

Hvor lenge skal du ta Tibsovo

Du skal ta dette legemidlet helt til legen ber deg om å stoppe. **Ikke** stopp å ta tablettene før du har diskutert dette med legen.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Opsøk lege straks hvis du merker noen av følgende bivirkninger. Symptomene oppført nedenfor kan skyldes alvorlige tilstander kjent som differensieringssyndrom eller forlenget QTc-intervall, og begge kan være livstruende:

Differensieringssyndrom

Opsøk lege straks hvis du har noen av følgende symptomer:

- feber
- hoste
- pusteproblemer
- utslett
- redusert vannlating
- svimmelhet eller ørhet
- rask vektøkning
- hevelse i armer eller ben

Noen av eller alle disse symptomene kan være tegn på en tilstand kalt differensieringssyndrom (kan oppstå hos mer enn 1 av 10 personer).

Differensieringssyndrom hos pasienter med AML oppstod opptil 46 dager etter oppstart av Tibsovo.

Problemer med hjerterytmen (forlenget QTc-intervall)

Opsøk lege straks hvis du opplever en endring i hjerterytmen, eller hvis du føler deg: svimmel, ør eller nær besvimelse. Dette kan være tegn på et hjerteproblem kalt QT-forlengelse (kan oppstå hos mer enn 1 av 10 personer).

Andre bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:

For pasienter med AML

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- oppkast,
- nøytropeni (lave nivåer av nøytrofiler, en type hvite blodceller som bekjemper infeksjoner,
- trombocytopeni (lave nivåer av blodplater, som kan føre til blødning og blåmerker),
- leukocytose (høye nivåer av hvite blodceller),
- insomni (søvnvansker),
- smerter i armer og ben; ledd smerter,
- hodepine,
- rygg smerter.

Vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 100 personer)

- smerte i munn eller hals,
- leukopeni (lave nivåer av hvite blodceller).

For pasienter med gallegangskreft

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- tretthet,
- kvalme,
- magesmerter,
- diaré,
- redusert appetitt,
- ascites (oppbygning av væske i buken),
- oppkast,
- anemi (lave nivåer av røde blodceller),
- hodepine,
- endringer i leverfunksjonstester (økning i aspartataminotransferase),
- perifer nevropati (nerveskade i armer og ben som fører til smerte eller nummenhet, svie og prikking),
- utslett,
- økt bilirubin i blodet (et nedbrytningsprodukt av røde blodceller) som kan forårsake gulfarging av hud og øyne.

Vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 100 personer):

- redusert antall hvite blodceller,
- redusert antall blodplater,
- fall,
- hyperbilirubinemi (høye nivåer av bilirubin i blodet),
- kolestatisk gulsott (oppbygning av galle som forårsaker gulfarging av hud eller øyne).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tibsovo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flaskeetiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet. Oppbevar tørkemidlet i flasken (se avsnitt 6).

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tibsovo

- Virkestoff er ivosidenib. Hver tablett inneholder 250 milligram ivosidenib.
- Andre innholdsstoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, hypromellose-acetatsuksinat, kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat, natriumlaurylsulfat (E487), hypromellose, titandioksid (E171), laktosemonohydrat, triacetin og indigokarmin aluminiumlake (E132) (se avsnitt 2 "Tibsovo inneholder laktose og natrium").

Hvordan Tibsovo ser ut og innholdet i pakningen

- De filmdrasjerte tablettene er blå, ovale og preget med "IVO" på den ene siden og "250" på den andre siden.
- Tibsovo er tilgjengelig i plastflasker som inneholder 60 filmdrasjerte tabletter og et tørkemiddel. Flaskene er pakket i en pappeske, og hver eske inneholder 1 flaske.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Frankrike

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 663 8110

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

Servier Pharma d. o. o.
Tel.: +386 (0)1 563 48 11

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).