

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tibsovo 250 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 250 mg ivosidenib.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukken tablet indeholder lactosemonohydrat svarende til 9,5 mg lactose (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Blå, ovale, filmovertrukne tabletter, ca. 18 mm lange, præget med "IVO" på den ene side og "250" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Tibsovo i kombination med azacitidin er indiceret til behandling af voksne patienter med nyligt diagnosticeret akut myeloid leukæmi (AML) med en isocitratdehydrogenase-1 (IDH1) R132-mutation, som ikke er egnede til at modtage standardinduktionskemoterapi (se pkt. 5.1).

Tibsovo-monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk cholangiocarcinom med en IDH1 R132-mutation, som tidligere er behandlet med mindst én linje af systemisk behandling (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling bør påbegyndes under overvågning af læger med erfaring i anvendelse af lægemidler mod cancer.

Før patienten tager Tibsovo, skal det være bekræftet, at patienten har en IDH1 R132-mutation ved brug af en passende diagnostisk test.

Dosering

Akut myeloid leukæmi

Den anbefalede dosis er 500 mg ivosidenib (2 x 250 mg tabletter) taget oralt én gang dagligt på dag 1-28 i hver cyklus.

Ivosidenib bør startes ved cyklus 1 dag 1 i kombination med azacitidin ved en dosis på 75 mg/m² legemsoverflade, administreret intravenøst eller subkutant én gang dagligt på dag 1-7 i hver 28-dages

cyklus. Den første behandlingscyklus med azacitidin bør gives ved en dosis på 100 %. Det anbefales, at patienten behandles i mindst 6 cyklusser.

For oplysninger om dosering og administration af azacitidin henvises der til den fulde produktinformation for azacitidin.

Behandling bør fortsættes indtil sygdomsprogression, eller indtil patienten ikke længere tolererer behandlingen.

Cholangiocarcinom

Den anbefalede dosis er 500 mg ivosidenib (2 x 250 mg tabletter) taget oralt én gang dagligt.

Behandling bør fortsættes indtil sygdomsprogression, eller indtil patienten ikke længere tolererer behandlingen.

Glemte eller forsinkede doser

Hvis en dosis glemmes eller ikke tages på det sædvanlige tidspunkt, skal tabletterne tages hurtigst muligt inden for 12 timer efter den glemte dosis. Der bør ikke tages to doser inden for 12 timer. Tabletterne skal tages som sædvanligt på den følgende dag.

Hvis en dosis kastes op, må der ikke tages ekstra tabletter som erstatning. Tabletterne skal tages som sædvanligt på den følgende dag.

Forholdsregler, der skal træffes før administration, og overvågning

Der skal tages et elektrokardiogram (EKG) før påbegyndelse af behandling. Hjertefrekvenskorrigeret QT (QTc) skal være mindre end 450 msek. før påbegyndelse af behandling, og i tilfælde af et unormalt QT skal behandlerne foretage en grundig revurdering af benefit/risk-forholdet for påbegyndelse af ivosidenib. I tilfælde af forlænget QTc-interval på mellem 480 msek. og 500 msek. bør behandling med ivosidenib kun påbegyndes undtagelsesvist og skal ledsages af nøje overvågning.

Der skal tages et EKG før påbegyndelse af behandling, mindst en gang om ugen i løbet af de første 3 ugers behandling og derefter månedligt, hvis QTc-intervallet forbliver ≤ 480 msek. Unormale QTc-intervaller skal håndteres med det samme (se tabel 1 og pkt. 4.4). I tilfælde af suggestiv symptomatologi skal der tages et EKG som klinisk indiceret.

Samtidig administration af lægemidler, som vides at forlænge QTc-intervallet, eller moderate eller stærke CYP3A4-hæmmere kan øge risikoen for forlængelse af QTc-intervallet og bør så vidt muligt undgås under behandling med Tibsovo. Patienter skal behandles med forsigtighed og overvåges nøje for forlængelse af QTc-intervallet, hvis det ikke er muligt at anvende et passende alternativ. Der skal tages et EKG før samtidig administration, og der skal foretages ugentlig overvågning i mindst 3 uger og derefter som klinisk indiceret (se nedenfor og pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

Komplet blodtælling og blodkemi skal vurderes før påbegyndelse af Tibsovo, mindst en gang om ugen i den første behandlingsmåned, en gang hver anden uge i den anden måned og ved hvert lægebesøg i behandlingens varighed som klinisk indiceret.

Dosisændring med henblik på samtidig administration af moderate eller stærke CYP3A4-hæmmere

Hvis brug af moderate eller stærke CYP3A4-hæmmere ikke kan undgås, skal den anbefalede dosis ivosidenib reduceres til 250 mg (1 x 250-mg tablet) én gang dagligt. Hvis den moderate eller stærke CYP3A4-hæmmer seponeres, bør dosen af ivosidenib øges til 500 mg efter mindst 5 halveringstider for CYP3A4-hæmmeren (se ovenfor samt pkt. 4.4 og 4.5).

Tabel 1 – Anbefalede dosisændringer ved bivirkninger

Bivirkning	Anbefalet handling
Differentieringssyndrom (se pkt. 4.4 og 4.8)	• Hvis der er mistanke om differentieringssyndrom, skal der administreres systemiske kortikosteroider i mindst 3 dage. Aftrap kun disse efter symptomresolution. For tidlig seponering kan resultere i tilbagevenden af symptomerne. • Foretag hæmodynamisk overvågning indtil symptomresolution og i mindst 3 dage. • Afbryd Tibsovo, hvis alvorlige tegn/symptomer varer ved i mere end 48 timer efter påbegyndelse af systemiske kortikosteroider. • Genoptag behandlingen ved 500 mg ivosidenib én gang dagligt, når tegn/symptomer er moderate eller reduceret og ved forbedring i den kliniske tilstand.
Leukocytose (antal leukocytter > 25 x 10 ⁹ /l eller en absolut stigning i det totale antal leukocytter > 15 x 10 ⁹ /l fra baseline, se pkt. 4.4 og 4.8)	• Påbegynd behandling med hydroxycarbamid i henhold til institutionel standardbehandling og leukaferese som klinisk indiceret. • Aftrap kun hydroxycarbamid, når leukocytosen forbedres eller forsvinder. For tidlig seponering kan resultere i tilbagefald. • Afbryd Tibsovo, hvis leukocytosen ikke forbedres efter påbegyndelse af hydroxycarbamid. • Genoptag behandlingen ved 500 mg ivosidenib én gang dagligt, når leukocytosen er forsvundet.
Forlænget QTc-interval > 480 til 500 msek. (grad 2, se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8)	• Overvåg og suppler elektrolytniveauet som klinisk indiceret. • Gennemgå og juster samtidige lægemidler, der vides at forlænge QTc-intervallet (se pkt. 4.5). • Afbryd Tibsovo, indtil QTc-intervallet vender tilbage til ≤ 480 msek. • Genoptag behandlingen ved 500 mg ivosidenib én gang dagligt, når QTc-intervallet er vendt tilbage til ≤ 480 msek. • Tag EKG'er mindst en gang om ugen i 3 uger og som klinisk indiceret, når QTc-intervallet er vendt tilbage til ≤ 480 msek.
Forlænget QTc-interval > 500 msek. (grad 3, se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8)	• Overvåg og suppler elektrolytniveauet som klinisk indiceret. • Gennemgå og juster samtidige lægemidler, der vides at forlænge QTc-intervallet (se pkt. 4.5). • Afbryd Tibsovo, og tag EKG for hver 24 timer, indtil QTc-intervallet vender tilbage til en værdi, der ligger inden for 30 msek. fra baseline eller er ≤ 480 msek. • I tilfælde af forlængelse af QTc-intervallet på > 550 msek. ud over den allerede planlagte afbrydelse af ivosidenib bør det overvejes at foretage kontinuerlig elektrokardiografisk overvågning af patienten, indtil QTc vender tilbage til værdier på < 500 msek. • Genoptag behandlingen ved 250 mg ivosidenib én gang dagligt, når QTc-intervallet er vendt tilbage til en værdi, der ligger inden for 30 msek. fra baseline eller er ≤ 480 msek. Tag EKG'er mindst en gang om ugen i 3 uger og som klinisk indiceret, når QTc-intervallet er

Tabel 1 – Anbefalede dosisændringer ved bivirkninger

Bivirkning	Anbefalet handling
	vendt tilbage til en værdi, der ligger inden for 30 msek. fra baseline eller er ≤ 480 msek. Hvis der identificeres alternativ ætiologi for forlængelse af QTc-intervallet, kan dosis øges til 500 mg ivosidenib én gang dagligt.
Forlængelse af QTc-intervallet med tegn/symptomer på livstruende ventrikulær arytmi (grad 4, se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8)	Seponer behandlingen permanent.
Andre bivirkninger af grad 3 eller derover	- Afbryd Tibsovo, indtil toksicitet reduceres til grad 1 eller derunder eller til baseline. Derefter genoptages behandlingen ved 500 mg dagligt (toksicitet af grad 3) eller 250 mg dagligt (toksicitet af grad 4). - Hvis toksicitet af grad 3 vender tilbage (for anden gang), skal dosen af Tibsovo reduceres til 250 mg dagligt, indtil toksiciteten forsvinder. Derefter genoptages behandlingen ved 500 mg dagligt. - Hvis toksicitet af grad 3 vender tilbage (for tredje gang), eller toksicitet af grad 4 vender tilbage, skal Tibsovo seponeres.

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

Særlige populationer

Ældre

Der er ikke behov for dosisjustering hos ældre patienter (≥ 65 år, se pkt. 4.8 og 5.2). Der foreligger ingen data for patienter på 85 år eller derover.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med let nedsat nyrefunktion ($\text{eGFR} \geq 60$ til < 90 ml/min/1,73 m²) eller moderat nedsat nyrefunktion ($\text{eGFR} \geq 30$ til < 60 ml/min/1,73 m²). Der er ikke fastslået en anbefalet dosis til patienter med svært nedsat nyrefunktion ($\text{eGFR} < 30$ ml/min/1,73 m²). Tibsovo skal anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, og denne patientpopulation skal overvåges nøje (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A). Der er ikke fastslået en anbefalet dosis til patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B og C). Tibsovo skal anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion, og denne patientpopulation skal overvåges nøje (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Tibsovos sikkerhed og virkning hos børn i alderen < 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Tibsovo er til oral anvendelse.

Tabletterne tages én gang dagligt på ca. samme tidspunkt hver dag. Patienter bør ikke spise noget i 2 timer før og frem til 1 time efter indtagelse af tabletterne (se pkt. 5.2). Tabletterne skal synkes hele sammen med vand.

Patienter skal rådes til at undgå grapefrugt og grapejuice under behandlingen (se pkt. 4.5). Patienter skal også instrueres i ikke at sluge silicagel-tørremidlet, som findes i tabletbeholderen (se pkt. 6.5).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration af stærke CYP3A4-induktorer eller dabigatran (se pkt. 4.5).

Medfødt langt QT-syndrom.

Familieanamnese med pludseligt dødsfald eller polymorf ventrikulær arytmie.

QT-/QTc-interval > 500 msek. uanset korrigeringsmetode (se pkt. 4.2 og 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Differentieringssyndrom hos patienter med akut myeloid leukæmi

Der er rapporteret om differentieringssyndrom efter behandling med ivosidenib (se pkt. 4.8). Et differentieringssyndrom kan være livstruende eller dødeligt, hvis det ikke behandles (se nedenfor og pkt. 4.2). Et differentieringssyndrom er forbundet med hurtig proliferation og differentiering af myeloide celler. Symptomer omfatter: ikke-infektøs leukocytose, perifert ødem, pyreksi, dyspnø, pleuraeffusion, hypotension, hypoksi, lungeødem, pneumonitis, perikardieansamling, udslæt, væskeoverload, tumorlysesyndrom og øget kreatinin. Patienter skal informeres om tegn og symptomer på differentieringssyndrom, de skal rådes til at kontakte lægen omgående, hvis disse forekommer, og de skal informeres om nødvendigheden af, at de altid har patientkortet på sig.

Hvis der er mistanke om differentieringssyndrom, skal der administreres systemiske kortikosteroider, og der skal foretages hæmodynamisk overvågning, indtil symptomresolution og i mindst 3 dage.

Hvis der observeres leukocytose, skal der påbegyndes behandling med hydroxycarbamid i henhold til institutionel standardbehandling og leukaferese som klinisk indiceret (se pkt. 4.2).

Aftrap kun kortikosteroider og hydroxycarbamid efter symptomresolution. Symptomer på differentieringssyndrom kan vende tilbage ved for tidlig seponering af behandling med kortikosteroider og/eller hydroxycarbamid. Afbryd behandlingen med Tibsovo, hvis alvorlige tegn/symptomer varer ved i mere end 48 timer efter påbegyndelse af systemiske kortikosteroider, og genoptag behandlingen ved 500 mg ivosidenib én gang dagligt, når tegn/symptomer er moderate eller reduceret og ved forbedring i patientens kliniske tilstand.

Forlængelse af QTc-intervallet

Der er rapporteret om forlængelse af QTc-intervallet efter behandling med ivosidenib (se pkt. 4.8). Der skal tages et EKG før påbegyndelse af behandlingen og mindst en gang om ugen løbet af de første 3 ugers behandling samt derefter månedligt, hvis QTc-intervallet forbliver ≤ 480 msek. (se pkt. 4.2). Eventuelle anormaliteter skal håndteres med det samme (se pkt. 4.2). I tilfælde af suggestiv symptomatologi skal der tages et EKG som klinisk indiceret. I tilfælde af alvorlig opkastning og/eller diarré skal der foretages en vurdering af unormale serumelektrolytværdier, især hypokaliæmi og magnesium.

Patienter skal informeres om risikoen for QT-forlængelse samt tegnene og symptomerne på det (palpitation, svimmelhed, synkope eller endog hjertestop) og rådes til at kontakte lægen med det samme, hvis disse forekommer.

Samtidig administration af lægemidler, som vides at forlænge QTc-intervallet, eller moderate eller stærke CYP3A4-hæmmere kan øge risikoen for forlængelse af QTc-intervallet og bør så vidt muligt undgås under behandling med Tibsovo. Patienter skal behandles med forsigtighed og overvåges nøje for forlængelse af QTc-intervallet, hvis det ikke er muligt at anvende et passende alternativ. Der skal

tages et EKG før samtidig administration, og der skal foretages ugentlig overvågning i mindst 3 uger og derefter som klinisk indiceret. Den anbefalede dosis ivosidenib skal reduceres til 250 mg én gang dagligt, hvis brug af moderate eller stærke CYP3A4-hæmmere ikke kan undgås (se pkt. 4.2 og 4.5).

Hvis administration af furosemid (et OAT3-substrat) er klinisk indiceret til behandling af tegn/symptomer på differentieringssyndrom, skal patienter overvåges nøje for forstyrrelser i elektrolytbalancen og forlængelse af QTc-intervallet.

Patienter med kongestiv hjerteinsufficiens eller unormale elektrolytværdier skal overvåges nøje, med periodisk overvågning af EKG'er og elektrolytter, under behandling med ivosidenib. Behandling med Tibsovo skal seponeres permanent, hvis patienten udvikler forlængelse af QTc-intervallet med tegn eller symptomer på livstruende arytmi (se pkt. 4.2).

Ivosidenib skal anvendes med forsigtighed hos patienter med et albuminniveau, der ligger under det normale område, eller undervægtige patienter.

Svært nedsat nyrefunktion

Sikkerheden og virkningen af ivosidenib er ikke klarlagt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²). Tibsovo skal anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, og denne patientpopulation skal overvåges nøje (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Sikkerheden og virkningen af ivosidenib er ikke klarlagt hos patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B og C). Tibsovo skal anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion, og denne patientpopulation skal overvåges nøje (se pkt. 4.2 og 5.2).

Tibsovo skal anvendes med forsigtighed hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A) (se pkt. 4.8).

CYP3A4-substrater

Ivosidenib inducerer CYP3A4 og kan derfor reducere den systemiske eksponering for CYP3A4-substrater.

Patienter skal overvåges for tab af antimykotisk virkning, hvis brug af itraconazol eller ketoconazol ikke kan undgås (se pkt. 4.5).

Kvinder i den fertile alder/kontraception

Kvinder i den fertile alder skal have foretaget en graviditetstest, før behandling med Tibsovo påbegyndes, og de skal undgå at blive gravide under behandlingen (se pkt. 4.6).

Kvinder i den fertile alder og mænd med kvindelige partnere i den fertile alder skal anvende effektiv kontraception under behandling med Tibsovo og i mindst 1 måned efter den sidste dosis.

Ivosidenib kan nedsætte de systemiske koncentrationer af hormonel kontraception, og derfor er samtidig brug af en kontraceptionsmetode med barriere anbefalet (se pkt. 4.5 og 4.6).

Lactoseintolerans

Tibsovo indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær laktasemangel (total lactase deficiency) eller glucose-galactosemalabsorption.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers indvirkning på ivosidenib

Stærke CYP3A4-induktorer

Ivosidenib er et CYP3A4-substrat. Samtidig administration af stærke CYP3A4-induktorer (f.eks. carbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, perikon (*Hypericum perforatum*)) forventes at reducere plasmakoncentrationerne af ivosidenib og er kontraindiceret under behandling med Tibsovo (se pkt. 4.3). Der er ikke foretaget kliniske studier til evaluering af farmakokinetikken for ivosidenib ved tilstedeværelse af en CYP3A4-induktor.

Moderate eller stærke CYP3A4-hæmmere

Administration af en enkelt dosis på 250 mg ivosidenib og 200 mg itraconazol en gang dagligt i 18 dage hos raske forsøgspersoner øgede ivosidenibs AUC med 169 % (90 % CI: 145, 195) uden nogen ændring af C_{max} . Samtidig administration af moderate eller stærke CYP3A4-hæmmere øger plasmakoncentrationerne af ivosidenib. Dette kan øge risikoen for forlængelse af QTc-intervallet, og der bør så vidt muligt overvejes passende alternativer, der ikke er moderate eller stærke CYP3A4-hæmmere, under behandling med Tibsovo. Patienter skal behandles med forsigtighed og overvåges nøje for forlængelse af QTc-intervallet, hvis det ikke er muligt at anvende et passende alternativ. Hvis brug af moderate eller stærke CYP3A4-hæmmere ikke kan undgås, er den anbefalede dosis ivosidenib reduceret til 250 mg én gang dagligt (se pkt. 4.2 og 4.4).

- Moderate CYP3A4-hæmmere inkluderer: aprepitant, ciclosporin, diltiazem, erytromycin, fluconazol, grapefrugt og grapejuice, isavuconazol, verapamil, atazanavir.
- Stærke CYP3A4-hæmmere inkluderer: clarithromycin, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, ritonavir, voriconazol.

Lægemidler, som vides at forlænge QTc-intervallet

Samtidig administration af lægemidler, som vides at forlænge QTc-intervallet (f.eks. antiarytmika, fluorokinoloner, 5-HT₃-receptorantagonister og triazol-antimykotika), kan øge risikoen for forlængelse af QTc-intervallet og bør så vidt muligt undgås under behandling med Tibsovo. Patienter skal behandles med forsigtighed og overvåges nøje for forlængelse af QTc-intervallet, hvis det ikke er muligt at anvende et passende alternativ (se pkt. 4.2 og 4.4).

Virkningen af ivosidenib på andre lægemidler

Interaktioner med transportører

Ivosidenib hæmmer P-gp og har potentiale til at inducere P-gp. Derfor kan det ændre den systemiske eksponering for aktive stoffer, som hovedsageligt transporteres af P-gp (f.eks. dabigatran). Samtidig administration af dabigatran er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Ivosidenib hæmmer OAT3, organisk anion-transportpolypeptid 1B1 (OATP1B1) og organisk anion-transportpolypeptid 1B3 (OATP1B3). Derfor kan det øge den systemiske eksponering for OAT3- eller OATP1B1/1B3-substrater. Samtidig administration af OAT3-substrater (f.eks. benzylpenicillin og furosemid) eller følsomme OATP1B1/1B3-substrater (f.eks. atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin) bør så vidt muligt undgås under behandling med Tibsovo (se pkt. 5.2). Patienter skal behandles med forsigtighed, hvis det ikke er muligt at anvende et passende alternativ. Hvis administration af furosemid er klinisk indiceret til behandling af tegn/symptomer på differentieringssyndrom, bør patienter overvåges nøje for forstyrrelser i elektrolytbalancen og forlængelse af QTc-intervallet.

Enzyminduktion

Cytokrom P450-(CYP)-enzym

Ivosidenib inducerer CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og kan inducere CYP2C19. Derfor kan det reducere den systemiske eksponering for substrater af disse enzymer. Der bør overvejes egnede alternativer, som ikke er CYP3A4-, CYP2B6-, CYP2C8- eller CYP2C9-substrater med et smalt terapeutisk indeks, eller som ikke er CYP2C19-substrater, under behandling med Tibsovo. Hvis brug af sådanne lægemidler ikke kan undgås, skal patienter overvåges for tab af substratvirkning (se pkt. 5.2).

- CYP3A4-substrater med et smalt terapeutisk indeks inkluderer: alfentanil, ciclosporin, everolimus, fentanyl, pimozid, quinidin, sirolimus, tacrolimus, atazanavir.
- CYP2B6-substrater med et smalt terapeutisk indeks inkluderer: cyklofosamid, ifosfamid, metadon.
- CYP2C8-substrater med et smalt terapeutisk indeks inkluderer: paclitaxel, pioglitazon, repaglinid.
- CYP2C9-substrater med et smalt terapeutisk indeks inkluderer: fenytoin, warfarin.
- CYP2C19-substrater inkluderer: omeprazol.

Itraconazol eller ketoconazol bør ikke anvendes samtidig med Tibsovo på grund af det forventede tab af antimykotisk virkning.

Ivosidenib kan nedsætte de systemiske koncentrationer af hormonel kontraception, og derfor er samtidig brug af en kontraceptionsmetode med barriere anbefalet i mindst 1 måned efter den sidste dosis (se pkt. 4.4 og 4.6).

Uridindifosfat-glucuronosyltransferaser (UGT'er)

Ivosidenib har potentiale til at inducere UGT'er og kan derfor reducere den systemiske eksponering for substrater af disse enzymer (f.eks. lamotrigin, raltegravir). Der bør overvejes egnede alternativer, som ikke er UGT-substrater, under behandling med Tibsovo. Hvis brug af sådanne lægemidler ikke kan undgås, skal patienter overvåges for tab af UGT-substratvirkning (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception

Kvinder i den fertile alder skal have foretaget en graviditetstest, før behandling med Tibsovo påbegyndes, og de skal undgå at blive gravide under behandlingen (se pkt. 4.4).

Kvinder i den fertile alder og mænd med kvindelige partnere i den fertile alder skal anvende effektiv kontraception under behandling med Tibsovo og i mindst 1 måned efter den sidste dosis.

Ivosidenib kan nedsætte de systemiske koncentrationer af hormonel kontraception, og derfor er samtidig brug af en alternativ kontraceptionsmetode såsom kontraception med barriere anbefalet (se pkt. 4.4 og 4.5).

Graviditet

Der er ingen tilstrækkelige data fra anvendelse af ivosidenib til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Tibsovo bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception. Patienter skal informeres om den potentielle risiko for fosteret, hvis det anvendes under graviditet, eller hvis en patient (eller en kvindelig partner til en behandlet mandlig patient) bliver gravid under behandlingen eller i løbet af perioden på en måned efter den sidste dosis.

Amning

Det er ukendt, om ivosidenib/metabolitter udskilles i human mælk. Der er ikke udført dyreforsøg for at evaluere udskillelsen af ivosidenib og dets metabolitter i mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Amning skal ophøre under behandling med Tibsovo og i mindst 1 måned efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der findes ingen data fra mennesker vedrørende virkningen af ivosidenib på fertilitet. Der er ikke udført fertilitetsstudier hos dyr for at evaluere virkningen af ivosidenib. Der er observeret uønskede påvirkninger af forplantningsorganer i et 28-dages studie af toksicitet efter gentagne doser (se pkt. 5.3). Den kliniske relevans af disse påvirkninger er ukendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ivosidenib påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er rapporteret om træthed og svimmelhed hos nogle patienter, der tager ivosidenib (se pkt. 4.8). Dette bør overvejes, når patientens evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner vurderes.

4.8 Bivirkninger

Nyligt diagnosticeret akut myeloid leukæmi i kombination med azacitidin

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger var opkastning (40 %), neutropeni (31 %), trombocytopeni (28 %), QT-forlængelse på EKG (21 %) og søvnløshed (19 %).

De mest almindelige alvorlige bivirkninger var differentieringssyndrom (8 %) og trombocytopeni (3 %).

Hos patienter, der blev behandlet med ivosidenib i kombination med azacitidin, var hyppigheden for seponering af ivosidenib som følge af bivirkninger på 6 %. Bivirkninger, der medførte seponering, var QT-forlængelse på EKG (1 %), søvnløshed (1 %), neutropeni (1 %) og trombocytopeni (1 %).

Hyppigheden for dosisafbrydelse af ivosidenib på grund af bivirkninger var på 35 %. De mest almindelige bivirkninger, der medførte dosisafbrydelse, var neutropeni (24 %), QT-forlængelse på EKG (7 %), trombocytopeni (7 %), leukopeni (4 %) og differentieringssyndrom (3 %).

Hyppigheden for dosisreduktion af ivosidenib som følge af bivirkninger var på 19 %. Bivirkninger, der medførte dosisreduktion, var QT-forlængelse på EKG (10 %), neutropeni (8 %) og trombocytopeni (1 %).

Skematisk liste over bivirkninger

Hyppigheden af bivirkninger er baseret på studiet AG120-C-009, som omfattede 72 patienter med nyligt diagnosticeret AML. De var randomiseret til og behandlet med ivosidenib (500 mg dagligt) i kombination med azacitidin. Medianvarigheden af behandlingen med Tibsovo var 8 måneder (i intervallet fra 0,1 til 40,0 måneder). Hyppighederne af bivirkninger er baseret på hyppighederne af bivirkninger, der er forekommet af alle årsager, hvor en del af hændelserne for en bivirkning kan have andre årsager end ivosidenib, f.eks. sygdommen, andre lægemidler eller ikke-relaterede årsager.

Hyppigheden er defineret efter følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjældent

(< 1/10 000). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De mest alvorlige er anført først.

Tabel 2 – Bivirkninger, der er rapporteret hos patienter med nyligt diagnosticeret AML, som er behandlet med ivosidenib i kombination med azacitidin i det kliniske studie AG120-C-009 (N = 72)		
Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Differentieringssyndrom, leukocytose, trombocytopeni, neutropeni
	Almindelig	Leukopeni
Psyriske forstyrrelser	Meget almindelig	Søvnløshed
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine, svimmelhed
	Almindelig	Perifer neuropati
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Opkastning ¹
	Almindelig	Oropharyngeal smerte
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Ekstremitetssmerter, artralgi, rygsmerte
Undersøgelser	Meget almindelig	QT-forlængelse på EKG

¹ Samlet term for opkastning og opkastningsførmelser.

Tidligere behandlet, lokalt fremskreden eller metastatisk cholangiocarcinom

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger var træthed (43 %), kvalme (42 %), mavesmerter (35 %), diarré (35 %), nedsat appetit (24 %), ascites (23 %), opkastning (23 %), anæmi (19 %) og udslæt (15 %).

De mest almindelige alvorlige bivirkninger var ascites (2 %), hyperbilirubinæmi (2 %) og kolestatisk gulsot (2 %).

Hos patienter, der blev behandlet med ivosidenib, var hyppigheden for seponering af behandlingen som følge af bivirkninger på 2 %. Bivirkninger, der medførte seponering, var ascites (1 %) og hyperbilirubinæmi (1 %).

Hyppigheden for dosisafbrydelse af ivosidenib på grund af bivirkninger var på 16 %. De mest almindelige bivirkninger, der medførte dosisafbrydelse, var hyperbilirubinæmi (3 %), forhøjet alanin-aminotransferase (3 %), forhøjet aspartat-aminotransferase (3 %), ascites (2 %) og træthed (2 %).

Hyppigheden for dosisreduktion af ivosidenib som følge af bivirkninger var på 4 %. Bivirkninger, der medførte dosisreduktion, var QT-forlængelse på EKG (3 %) og perifer neuropati (1 %).

Skematisk liste over bivirkninger

Hyppighederne af bivirkninger er baseret på studiet AG120-C-005, som omfattede 123 patienter med tidligere behandlet, lokalt fremskreden eller metastatisk cholangiocarcinom. De var randomiseret til og behandlet med 500 mg ivosidenib én gang dagligt. Medianvarigheden af behandlingen med Tibsovo var 2,8 måneder (i intervallet fra 0,1 til 45,1 måneder; middelværdi (standardafvigelse [SD]) 6,7 (8,2) måneder).

Hyppighederne af bivirkninger er baseret på hyppighederne af bivirkninger, der er forekommet af alle årsager, hvor en del af hændelserne for en bivirkning kan have andre årsager end ivosidenib, f.eks. sygdommen, andre lægemidler eller ikke-relaterede årsager.

Hyppigheden er defineret efter følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De mest alvorlige er anført først.

Tabel 3 – Bivirkninger, der er rapporteret hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk cholangiocarcinom, der blev behandlet med ivosidenib i det kliniske studie AG120-C-005 (N = 123)		
Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Anæmi
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Nedsat appetit
Nervesystemet	Meget almindelig	Perifer neuropati, hovedpine
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Ascites, diarré, opkastning, kvalme, mavesmerter
Lever og galdeveje	Almindelig	Kolestatisk gulsot, hyperbilirubinæmi
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt ¹
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Træthed
	Almindelig	Fald
Undersøgelser	Meget almindelig	Forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet bilirubin i blodet
	Almindelig	QT-forlængelse på EKG, forhøjet alanin-aminotransferase, nedsat leukocytal, nedsat trombocytal

¹ Samlet term for udslæt, makulopapuløst udslæt, erytem, makuløst udslæt, generaliseret eksfoliativ dermatitis, medicinudslæt og medicinoverfølsomhed.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Differentieringssyndrom hos patienter med akut myeloid leukæmi (se pkt. 4.2 og 4.4)

Hos de 72 patienter med nyligt diagnosticeret AML, som blev behandlet med Tibsovo i kombination med azacitidin i studiet AG120-C-009, oplevede 14 % differentieringssyndrom. Behandling med ivosidenib blev ikke seponeret for nogen patient på grund af differentieringssyndrom, og dosisafbrydelser (3 %) med henblik på håndtering af tegn/symptomer var påkrævet hos en minoritet af patienterne. Af de 10 patienter, som oplevede differentieringssyndrom, kom de alle sig efter behandlingen eller efter dosisafbrydelse af Tibsovo. Mediantiden til indtræden af differentieringssyndrom var 20 dage. Differentieringssyndrom forekom allerede efter 3 dage og op til 46 dage efter påbegyndelse af behandling under kombinationsterapi.

Forlængelse af QTc-intervallet (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5)

For de 72 patienter med nyligt diagnosticeret AML, som blev behandlet med ivosidenib i kombination med azacitidin i studiet AG120-C-009, blev der rapporteret om QT-forlængelse på EKG hos 21 %; 11 % oplevede bivirkninger af grad 3 eller derover. Baseret på analysen af EKG'erne blev det konstateret, at 15 % af patienterne, der blev behandlet med ivosidenib i kombination med azacitidin, og som fik foretaget mindst én EKG-vurdering efter baseline, havde et QTc-interval > 500 msek. 24 % havde en stigning i QTc fra baseline på > 60 msek. Behandling med ivosidenib blev seponeret hos en procent (1 %) af patienterne på grund af QT-forlængelse på EKG. Dosisafbrydelse og -reduktion var påkrævet hos henholdsvis 7 % og 10 % af patienterne. Mediantiden til indtræden af QT-forlængelse hos patienter behandlet med ivosidenib var 29 dage. QT-forlængelse på EKG forekom allerede efter 1 dag og op til 18 måneder efter påbegyndelse af behandling.

For de 123 patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk cholangiocarcinom, som blev behandlet med ivosidenib-monoterapi i studiet AG120-C-005, blev der rapporteret om QT-forlængelse på EKG hos 10 %; 2 % oplevede bivirkninger af grad 3 eller derover. Baseret på analysen af EKG'erne havde 2 % af patienterne et QTc-interval > 500 msek., og 5 % havde en forlængelse af QTc-intervallet > 60 msek. fra baseline. Dosisreduktion med henblik på håndtering af tegn/symptomer var påkrævet hos 3 % af patienterne. Mediantiden til indtræden af QT-forlængelse hos patienter behandlet med ivosidenib-monoterapi var 28 dage. QT-forlængelse på EKG forekom allerede efter 1 dag og op til 23 måneder efter påbegyndelse af behandling.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Sikkerheden og virkningen af ivosidenib er ikke klarlagt hos patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B og C). Der blev observeret en tendens til en højere forekomst af bivirkninger hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af en overdosis vil toksicitet sandsynligvis manifestere sig som en forværring af de bivirkninger, der er forbundet med ivosidenib (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges nøje, og der bør gives passende understøttende behandling (se pkt. 4.2 og 4.4). Der findes ingen specifik antidot mod overdosering med ivosidenib.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler; isocitratdehydrogenase (IDH)-hæmmere
ATC-kode: L01XM02

Virkningsmekanisme

Ivosidenib er en hæmmer af det mutante IDH1-enzym. Det mutante IDH1 omdanner alfa-ketoglutarat (α -KG) til 2-hydroxyglutarat (2-HG), som blokerer celledifferentiering og fremmer tumorigenese i både hæmatologiske og ikke-hæmatologiske maligniteter. Virkningsmekanismen ved ivosidenib ud over dets evne til at reducere 2-HG og genoprette celledifferentiering er ikke fuldt klarlagt på tværs af indikationer.

Farmakodynamisk virkning

Flere doser ivosidenib 500 mg dagligt reducerede plasmakoncentrationerne af 2-HG hos patienter med hæmatologiske maligniteter og cholangiocarcinom med muteret IDH1 til niveauer, der tilnærmelsesvis svarede til niveauer observeret hos raske forsøgspersoner. I knoglemarv hos patienter med hæmatologiske maligniteter og i tumorbiopsi fra patienter med cholangiocarcinom var den gennemsnitlige (% variationskoefficient [%CV]) reduktion i 2-HG-koncentrationer henholdsvis 93,1 % (11,1 %) og 82,2 % (32,4 %).

Ved brug af en ivosidenibkoncentration-QTc-model blev der forudsagt en koncentrationsafhængig forlængelse af QTc-intervallet på ca. 17,2 msek. (90 % CI: 14,7, 19,7) ved steady-state $C_{\max}$ baseret på en analyse af 173 patienter med AML, der modtog 500 mg ivosidenib én gang dagligt. Der blev observeret en koncentrationsafhængig forlængelse af QTc-intervallet på ca. 17,2 msek. (90 % CI: 14,3, 20,2) ved steady-state $C_{\max}$ efter en daglig dosis på 500 mg baseret på en analyse af 101 patienter med cholangiocarcinom, som modtog ivosidenib 500 mg dagligt (se pkt. 4.2 og 4.4).

Klinisk virkning

Nyligt diagnosticeret akut myeloid leukæmi i kombination med azacitidin

Virkningen og sikkerheden af Tibsovo blev evalueret i et randomiseret, multicenter-, dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk studie (AG120-C-009) med 146 voksne patienter med tidligere ubehandlet AML med en IDH1-mutation, som ikke var egnet til intensiv induktionskemoterapi, baseret på mindst et af følgende kriterier: 75 år eller ældre, Eastern Cooperative Oncology Group- (ECOG-) præstationsstatus på 2, alvorlig hjerte- eller lungesygdom, nedsat leverfunktion med bilirubin > 1,5 gange den øvre normalgrænse, kreatininclearance < 45 ml/min eller anden komorbiditet. Der blev foretaget genmutationsanalyse med henblik på central bekræftelse af IDH1-mutation fra knoglemarv og/eller perifert blod for alle forsøgspersoner ved brug af Abbott RealTime™ IDH1-analysen. Patienterne blev randomiseret til at modtage enten Tibsovo 500 mg eller tilsvarende placebo oralt én gang dagligt sammen med azacitidin 75 mg/m²/dag administreret subkutant eller intravenøst i 1 uge hver 4. uge indtil forsøgets afslutning, sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Medianalderen for patienter behandlet med Tibsovo var 76 år (interval: 58 til 84); 58 % var mænd; 21 % asiatiske, 17 % var hvide, 61 % ikke rapporteret; og de havde en ECOG-præstationsstatus på 0 (19 %), 1 (44 %) eller 2 (36 %). 75 % af patienterne havde de novo-AML. Generelt havde patienterne en dokumenteret gunstig (4 %), intermediær (67 %) eller ugunstig/anden (26 %) cytogenetisk risiko som vurderet af investigatorene baseret på National Comprehensive Cancer Networks (NCCN's) retningslinjer for klinisk praksis i onkologi (2017).

Virkning var baseret på hændelsesfri overlevelse (EFS) som det primære effektendepunkt, målt fra datoen for randomisering indtil behandlingssvigt, tilbagefald fra remission eller dødsfald af en hvilken som helst årsag. Behandlingssvigt var defineret som manglende opnåelse af fuldstændig remission (CR) inden uge 24. De vigtigste sekundære effektendepunkter var samlet overlevelse (OS), CR-rate, rate af CR + CR med delvis hæmatologisk bedring (CR + CRh) og objektiv responsrate (ORR) (tabel 4 og figur 1).

Tabel 4 – Effekteresultater for patienter med nyligt diagnosticeret AML i kombination med azacitidin

Endepunkt	Ivosidenib (500 mg dagligt) + azacitidin N = 72	Placebo + azacitidin N = 74
Hændelsesfri overlevelse , hændelser (%)	46 (63,9)	62 (83,8)
Behandlingssvigt	42 (58,3)	59 (79,7)
Tilbagefald	3 (4,2)	2 (2,7)
Dødsfald	1 (1,4)	1 (1,4)
Hazard ratio ¹ (95 % CI)	0,33 (0,16; 0,69)	
OS -hændelser (%)	28 (38,9)	46 (62,2)
Median OS (95 % CI) måneder	24,0 (11,3; 34,1)	7,9 (4,1; 11,3)
Hazard ratio ¹ (95 % CI)	0,44 (0,27; 0,73)	
CR , n (%)	34 (47,2)	11 (14,9)
95 % CI ²	(35,3; 59,3)	(7,7; 25,0)
Odds ratio ³ (95 % CI)	4,76 (2,15; 10,50)	
Rate af CR + CRh , n (%)	38 (52,8)	13 (17,6)
95 % CI ²	(40,7; 64,7)	(9,7; 28,2)
Odds ratio ³ (95 % CI)	5,01 (2,32; 10,81)	

Tabel 4 – Effekteresultater for patienter med nyligt diagnosticeret AML i kombination med azacitidin

Endepunkt	Ivosidenib (500 mg dagligt) + azacitidin N = 72	Placebo + azacitidin N = 74
Rate af CR + CRi , n (%)	39 (54,2)	12 (16,2)
95 % CI ²	(42,0; 66,0)	(8,7; 26,6)
Odds ratio ³ (95 % CI)	5,90 (2,69; 12,97)	

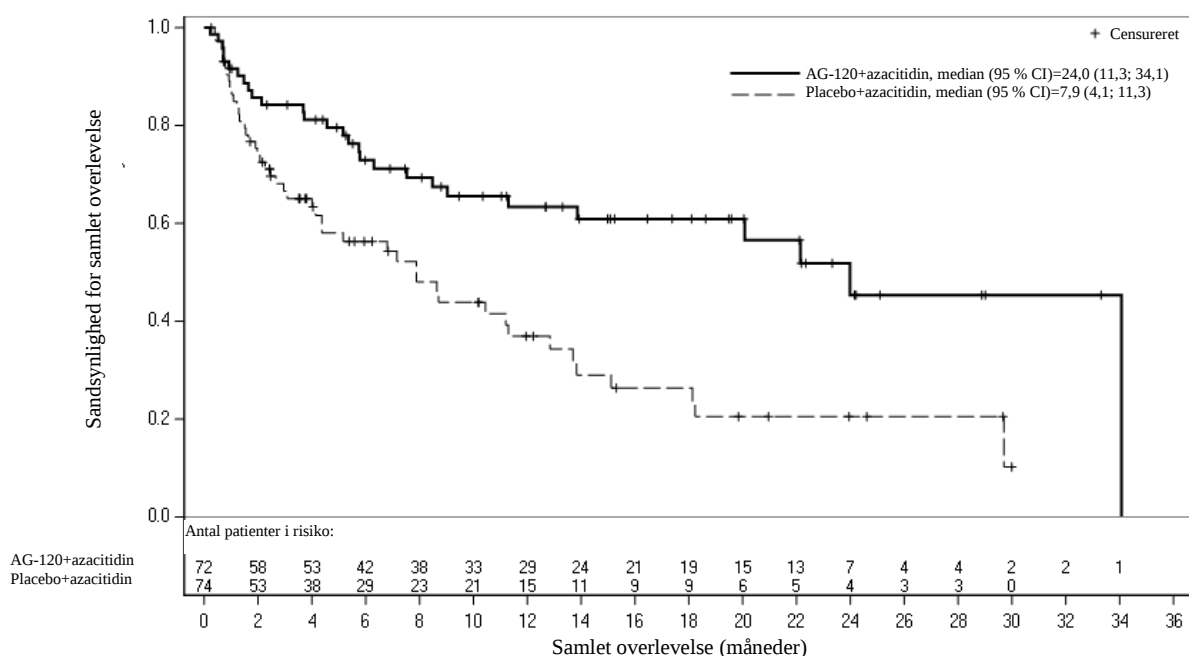
CI = konfidensinterval; CR = fuldstændig remission; CRh = fuldstændig remission med delvis hæmatologisk bedring; CRi = fuldstændig remission med ufuldstændig hæmatologisk bedring; OS = samlet overlevelse; PR = delvist respons.

¹ Hazard ratio estimeres ved brug af en Cox proportional hazards-model, stratificeret efter randomiseringens stratificeringsfaktorer (AML-status og geografisk område) med PBO+AZA som nævner.

² CI-procenten beregnes ved hjælp af Clopper and Pearson-metoden (eksakt binomial).

³ Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-estimat for odds ratio beregnes med PBO+AZA som nævner.

Figur 1: Kaplan Meier plot af samlet overlevelse (OS)



AG120 = ivosidenib

En opdateret analyse af OS, der blev udført ved 64,2 % (N=95) af hændelserne, bekræftede fordelene i samlet overlevelse ved brug af Tibsovo i kombination med azacitidin sammenlignet med placebo i kombination med azacitidin med en median OS på henholdsvis 29,3 måneder vs. 7,9 måneder (HR = 0,42; 95 % CI: 0,27 til 0,65).

Tidligere behandlet, lokalt fremskreden eller metastatisk cholangiocarcinom

Virningen af Tibsovo blev evalueret i et randomiseret (2:1), multicenter-, dobbeltblindet, placebokontrolleret, fase 3-, klinisk forsøg (studiet AG120-C-005) med 185 voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk cholangiocarcinom med en IDH1 R132-mutation, hvis sygdom havde progredieret efter mindst 1, men ikke mere end 2 tidligere behandlingsregimer, herunder mindst ét regimen indeholdende gemcitabin eller 5-FU, og en forventet overlevelse på ≥ 3 måneder.

Patienterne blev randomiseret til at modtage enten Tibsovo 500 mg oralt én gang dagligt eller tilsvarende placebo indtil sygdomsprogression eller udvikling af uacceptabel toksicitet. Randomiseringen var stratificeret efter antallet af tidligere behandlinger (1 eller 2). Egnede patienter, som var randomiseret til placebo, fik tilladelse til at skifte over til at få Tibsovo efter dokumenteret

radiografisk sygdomsprogression som vurderet af investigator. Der blev foretaget genmutationsanalyse med henblik på central bekræftelse af IDH1-mutation fra tumorvævsbiopsi for alle forsøgspersoner ved brug af Oncomine™ Dx Target Test.

Medianalderen var 62 år (interval: 33 til 83). Størstedelen af patienterne var kvinder (63 %); 57 % var hvide, og 37 % havde en ECOG-præstationsstatus på 0 (37 %) eller 1 (62 %). Alle patienter modtog mindst 1 forudgående linje af systemisk behandling, og 47 % modtog to forudgående linjer. De fleste patienter havde intrahepatisk cholangiocarcinom (91 %) på diagnosetidspunktet, og 92 % havde metastatisk sygdom. I begge arme havde 70 % af patienterne en R132C-mutation, 15 % havde en R132L-mutation, 12 % havde en R132G-mutation, 1,6 % havde en R132S-mutation, og 1,1 % havde en R132H-mutation.

Det primære effektmæssige resultatmål var progressionsfri overlevelse (PFS) som bestemt af et uafhængigt radiologisk center (IRC) i henhold til responsvurderingskriterier i solide tumorer (RECIST) v1.1, og defineret som tiden fra randomisering til sygdomsprogression eller dødsfald af en hvilken som helst årsag.

Samlet overlevelse (OS) var et sekundært effektpunkt. Som tilladt ifølge protokollen skiftede en stor andel (70,5 %) af patienterne i placeboarmen over til at modtage Tibsovo efter radiografisk sygdomsprogression som vurderet af investigator.

Effektresultaterne er opsummeret i tabel 5.

Tabel 5 – effektresultater hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk cholangiocarcinom

Endepunkt	Ivosidenib (500 mg dagligt)	Placebo
Progressionsfri overlevelse (PFS) ifølge IRC-vurdering	N = 124	N = 61
Hændelser, n (%)		
Progressiv sygdom	76 (61)	50 (82)
Dødsfald	64 (52)	44 (72)
	12 (10)	6 (10)
Median PFS, måneder (95 % CI)	2,7 (1,6; 4,2)	1,4 (1,4; 1,6)
Hazard ratio (95 % CI)¹	0,37 (0,25; 0,54)	
P-værdi²	< 0,0001	
PFS-rate (%)³		
6 måneder	32,0	NE
12 måneder	21,9	NE
Samlet overlevelse⁴	N = 126	N = 61
Dødsfald, n (%)	100 (79)	50 (82)
Median OS (måneder, 95 % CI)	10,3 (7,8; 12,4)	7,5 (4,8; 11,1)
Hazard ratio (95 % CI)¹	0,79 (0,56; 1,12)	
P-værdi²	0,093	

IRC: Uafhængigt radiologisk center; CI: Konfidensinterval; NE = kan ikke estimeres.

¹ Hazard ratio beregnes ud fra en stratificeret Cox regressionsmodel. Stratifikationsfaktoren er antallet af tidligere linjer af behandling ved randomiseringen.

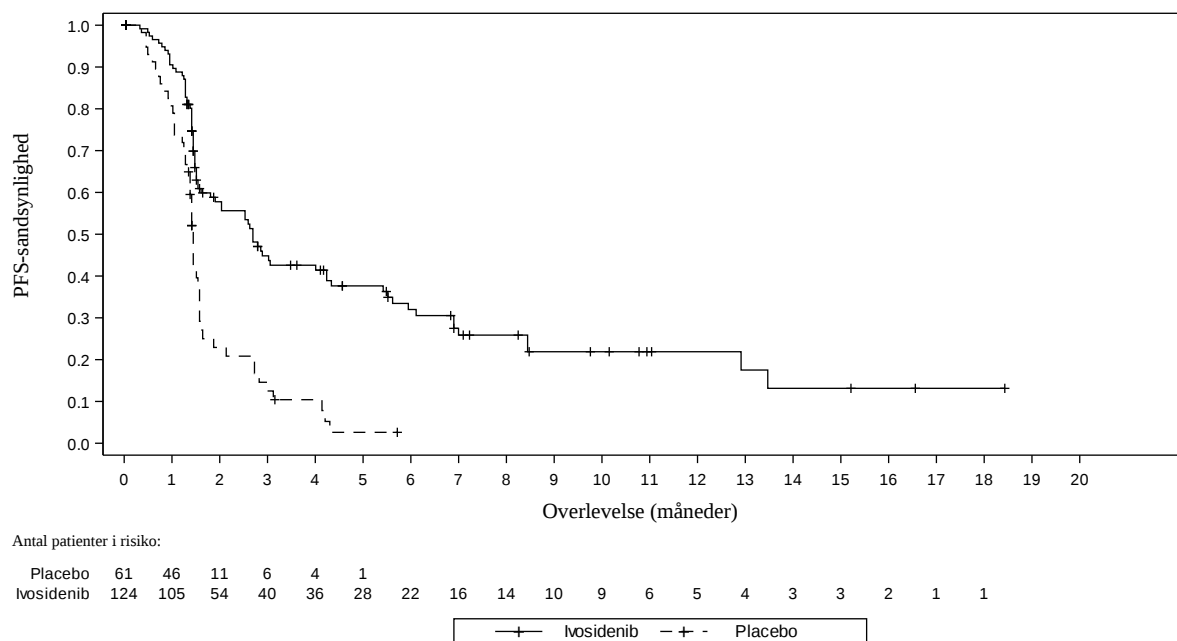
² P-værdien beregnes ud fra den ensidede stratificerede log-rank-test uden justering for cross-over.

Stratifikationsfaktoren er antallet af tidligere linjer af behandling ved randomiseringen.

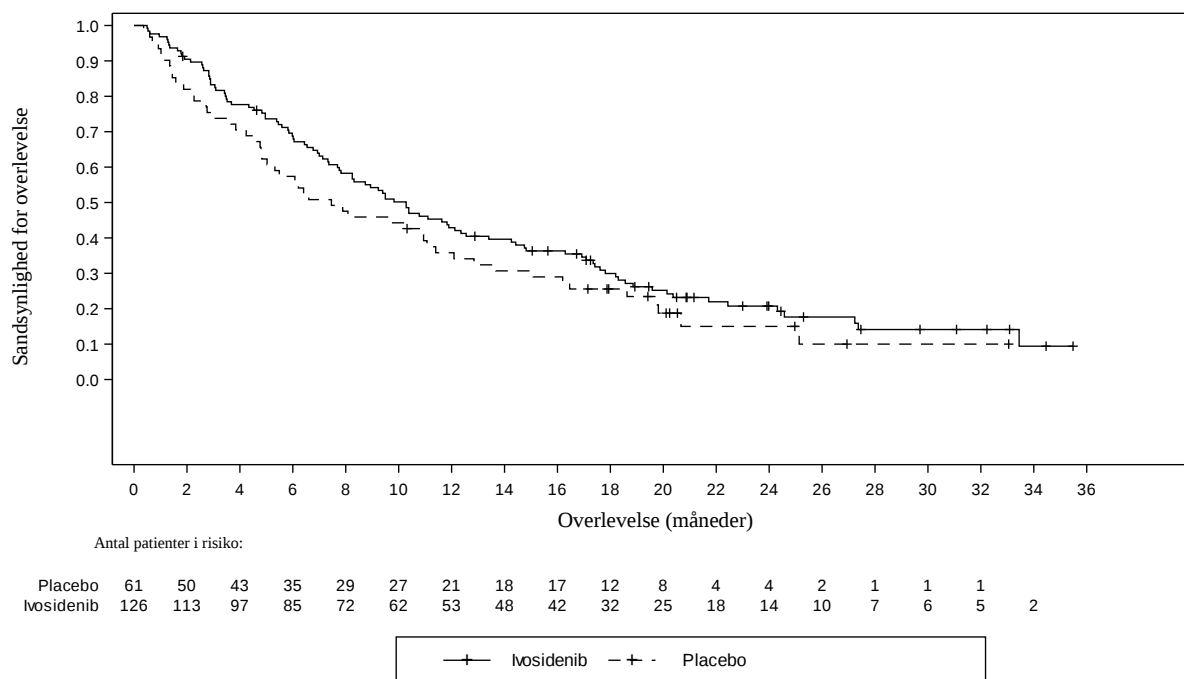
³ Baseret på Kaplan-Meier-estimering. Ingen patienter randomiseret til placebo opnåede PFS på 6 måneder eller længere.

⁴ OS-resultater er baseret på den endelige analyse af OS (baseret på 150 dødsfald; data cutoff: 31. maj 2020), som fandt sted 16 måneder efter den endelige analyse af PFS (data cutoff: 31. januar 2019).

Figur 2: Kaplan Meier plot af progressionsfri overlevelse (PFS) i henhold til IRC



Figur 3: Kaplan Meier plot af samlet overlevelse



Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Tibsovo i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af akut myeloid leukæmi, ved behandling af alle sygdomme, der hører under kategorien maligne neoplasmer (undtagen tumorer i centralnervesystemet og neoplasmer i det hæmatopoietiske og lymfoide væv) og ved behandling af maligne neoplasmer i centralnervesystemet (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

I alt 10 kliniske studier har bidraget til karakteristikken af den kliniske farmakologi for ivosidenib. Der er udført fem studier med raske forsøgspersoner, og der er udført 3 studier med patienter med fremskredne maligniteter, herunder 2 studier med patienter med cholangiocarcinom. Der er udført to studier med patienter med nyligt diagnosticeret AML, som modtog ivosidenib i kombination med azacitidin. Farmakokinetiske endepunkter er blevet vurderet i plasma og urin. Farmakodynamiske endepunkter er blevet vurderet i plasma, urin, tumorbiopsi og knoglemarv (kun for studier med patienter med fremskredne maligniteter).

Steady state-farmakokinetikken for ivosidenib 500 mg var sammenlignelig mellem patienter med nyligt diagnosticeret AML og cholangiocarcinom.

Absorption

Efter en enkelt oral dosis på 500 mg var mediantiden til $C_{\max}$ ($T_{\max}$) ca. 2 timer hos nyligt diagnosticerede AML-patienter, der blev behandlet med en kombination af ivosidenib og azacitidin, og hos patienter med cholangiocarcinom.

Hos patienter med nyligt diagnosticeret AML behandlet med en kombination af ivosidenib (daglig dosis på 500 mg) og azacitidin var den gennemsnitlige steady-state $C_{\max}$ 6.145 ng/ml (CV%: 34), og den gennemsnitlige steady-state AUC var 106.326 ng t/ml (CV%: 41).

Hos patienter med cholangiocarcinom var den gennemsnitlige $C_{\max}$ 4.060 ng/ml (%CV: 45) efter en enkelt dosis på 500 mg, og 4.799 ng/ml (CV%: 33) ved steady state for 500 mg dagligt. AUC var 86.382 ng t/ml (CV%: 34).

Akkumulationsratioer var ca. 1,6 for AUC og 1,2 for $C_{\max}$ hos patienter med nyligt diagnosticeret AML behandlet med en kombination af ivosidenib og azacitidin og ca. 1,5 for AUC og 1,2 for $C_{\max}$ hos patienter med cholangiocarcinom, over en måned, når ivosidenib blev administreret ved 500 mg dagligt. Steady-state plasmaniveauer blev nået inden for 14 dage med en dosering én gang dagligt.

Der blev observeret signifikante stigninger i ivosidenib $C_{\max}$ (på ca. 98 %; 90 % CI: 79, 119) og AUC_{inf} (på ca. 25 %) efter administration af en enkelt dosis sammen med et fedtrigt måltid (ca. 900 til 1.000 kalorier, 56 % til 60 % fedt) hos raske forsøgspersoner (se pkt. 4.2).

Fordeling

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse er den gennemsnitlige tilsyneladende fordelingsvolumen af ivosidenib ved steady-state (V_c/F) 3,20 l/kg (CV%: 47,8) hos patienter med nyligt diagnosticeret AML behandlet med en kombination af ivosidenib og azacitidin, og 2,97 l/kg (CV%: 25,9) hos patienter med cholangiocarcinom behandlet med ivosidenib-monoterapi.

Biotransformation

Ivosidenib var den fremherskende komponent (> 92 %) af den totale radioaktivitet i plasma fra raske forsøgspersoner. Det metaboliseres primært via oxidative veje, overvejende medieret af CYP3A4 med mindre bidrag fra N-dealkylering og hydrolytiske veje.

Ivosidenib inducerer CYP3A4 (herunder dets egen metabolisme), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og kan inducere CYP2C19 og UGT'er. Derfor kan det reducere den systemiske eksponering for substrater af disse enzymer (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.6).

Ivosidenib hæmmer P-gp *in vitro* og har potentiale til at inducere P-gp. Derfor kan det ændre den systemiske eksponering for aktive stoffer, som hovedsageligt transporteres af P-gp (se pkt. 4.3 og 4.5).

In vitro-data tyder på, at ivosidenib har potentiale til at hæmme OAT3, OATP1B1 og OATP1B3 ved klinisk relevante koncentrationer, og det kan derfor øge den systemiske eksponering for OAT3-, OATP1B1- eller OATP1B3-substrater (se pkt. 4.5).

Elimination

Hos patienter med nyligt diagnosticeret AML behandlet med en kombination af ivosidenib og azacitidin var den gennemsnitlige tilsyneladende clearance af ivosidenib ved steady state 4,6 l/time (35 %) med en gennemsnitlig terminal halveringstid på 98 timer (42 %).

Hos patienter med cholangiocarcinom var den gennemsnitlige tilsyneladende clearance af ivosidenib ved steady state 6,1 l/time (31 %) med en gennemsnitlig terminal halveringstid på 129 timer (102 %).

Hos raske forsøgspersoner blev 77 % af en enkelt oral dosis ivosidenib fundet i fæces, hvoraf 67 % blev genfundet uomdannet. Ca. 17 % af en enkelt oral dosis blev fundet i urinen, hvoraf 10 % blev genfundet uomdannet.

Linearitet/non-linearitet

AUC- og C_{max} for ivosidenib steg mindre end dosisproportionalt fra 200 mg til 1.200 mg én gang dagligt (0,4 til 2,4 gange den anbefalede dosis).

Særlige populationer

Ældre

Der blev ikke observeret nogen klinisk betydningsfulde virkninger på ivosidenibs farmakokinetik hos ældre patienter på op til 84 år. Ivosidenibs farmakokinetik hos patienter på 85 år og derofter er ikke kendt (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Der blev ikke observeret nogen klinisk betydningsfulde virkninger på ivosidenibs farmakokinetik hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion ($eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²). Ivosidenibs farmakokinetik hos patienter med svært nedsat nyrefunktion ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) eller med dialysekrævende nedsat nyrefunktion er ukendt (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Ved brug af NCI-klassifikationen blev der ikke observeret nogen klinisk betydningsfulde virkninger på ivosidenibs farmakokinetik hos patienter med let nedsat leverfunktion. Ivosidenibs farmakokinetik hos patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion er ukendt hos patienter med nyligt diagnosticeret AML og med cholangiocarcinom (se pkt. 4.2). Der er ingen tilgængelige PK-data for patienter med nedsat leverfunktion, der er stratificeret efter Child-Pugh-klassifikationen.

Andet

Der blev ikke observeret nogen klinisk betydningsfulde virkninger på ivosidenibs farmakokinetik baseret på køn, race, kropsvægt eller ECOG-præstationsstatus.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Sikkerhedsfarmakologi

Ivosidenibs potentiale for QT-forlængelse blev påvist i non-kliniske *in vitro*- og *in vivo*-studier ved klinisk relevante plasmaniveauer.

Toksicitet efter gentagne doser

Ved klinisk relevante eksponeringer i dyreforsøg inducerede ivosidenib hæmatologiske abnormiteter (knoglemarvshypocellularitet, lymfoid depletion, nedsat mængde erythrocytter sammen med

ekstramedullær hæmatopoiese i milten), gastrointestinal toksicitet, unormale resultater af skjoldbruskkirteltest (follikelcellehypertrofi/-hyperplasi hos rotter), levertoksicitet (aminotransferasestigning, øget vægt, hepatocellulær hypertrofi og nekrose hos rotter samt hepatocellulær hypertrofi forbundet med øget levervægt hos aber) og unormale resultater af nyretest (tubulær vakuolisering og nekrose hos rotter). De toksiske virkninger, der var observeret i det hæmatologiske system, det gastrointestinale system og i nyren, var reversible, hvorimod de toksiske virkninger, der var observeret i leveren, milten og skjoldbruskkirtlen, stadig var observeret ved slutningen af restitutionperioden.

Genotoksicitet og karcinogenicitet

Ivosidenib var ikke mutagent eller klastogent i konventionelle *in vitro*- og *in vivo*-genotoksicitetsanalyser. Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med ivosidenib.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Der er ikke foretaget fertilitetsstudier med ivosidenib. I 28-dages studiet af toksicitet ved gentagne doser hos rotter blev der observeret uterusatrofi hos hunrotter ved ikke-tolererede dosisniveauer på ca. 1,7 gange den kliniske eksponering (baseret på AUC), og det var reversibelt efter en 14-dages restitutionperiode. Der blev observeret testikeldegeneration hos hanrotter ved ikke-tolererede dosisniveauer på ca. 1,2 gange den kliniske eksponering (baseret på AUC) hos dyr, der blev aflivet før tid.

I studier af embryoets/fostrets udvikling hos rotter forekom der lavere føtale kropsvægt og forsinket skeletal ossifikation uden maternal toksicitet. Hos kaniner blev der observeret maternal toksicitet, spontane aborter, nedsat føtal kropsvægt, øget postimplantationstab, forsinket skeletal ossifikation og viskeral udviklingsmæssig variation (lille milt). Dyreforsøg tyder på, at ivosidenib passerer placenta og findes i føtalt plasma. Hos rotter og kaniner var niveauerne uden negative effekter med hensyn til embryoets/fostrets udvikling på henholdsvis 0,4 gange og 1,4 gange den kliniske eksponering (baseret på AUC).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose
Croscarmellosemagnesium
Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat
Silica, kolloid vandfri
Magnesiumstearat
Natriumlaurylsulfat (E487)

Filmovertrek

Hydroxypropylmethylcellulose
Titanoxid (E 171)
Lactosemonohydrat
Triacetin
Indigocarmin-aluminiumpigment (E132)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Beholder af højdensitetspolyethylen (HDPE) med børnesikret lukke af polypropylen (PP) og en varmeinduktionsforsegling belagt med polyethylen (PE). Hver beholder indeholder 60 filmovertrukne tabletter og et silicagel-tørremiddel i en HDPE-kanister.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1728/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4 Maj 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Inden lanceringen af Tibsovo i den enkelte medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale indhold og format af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og alle andre aspekter af programmet, med den kompetente nationale myndighed.

Uddannelsesprogrammet er rettet mod patienter med AML, der har fået ordineret Tibsovo, for desuden at give information om den væsentlige identificerede risiko for differentieringssyndrom.

I hver medlemsstat, hvor Tibsovo markedsføres, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at alle patienter, der forventes at tage Tibsovo, får udleveret følgende uddannelsesmateriale:

Informationsmateriale til patienter:

- Indlægsseddel
- Patientkort:
 - o Information til patienter med AML om, at behandling med Tibsovo kan forårsage differentieringssyndrom.
 - o Beskrivelse af tegn eller symptomer på sikkerhedsproblemet og af, hvornår der skal søges lægehjælp, hvis der er mistanke om differentieringssyndrom.
 - o En advarsel til sundhedspersoner, der behandler patienten på et hvilket som helst tidspunkt, herunder i nødsituationer, om, at patienten tager Tibsovo.
 - o Kontaktoplysninger for den behandlende læge, der har ordineret Tibsovo.
 - o Skal altid medbringes og vises til alle sundhedspersoner.

Patientkortet vil blive integreret i emballagen, og indholdet vil blive fastsat som del af mærkningen (bilag III).

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tibsovo 250 mg filmoovertrukne tabletter
ivosidenib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 250 mg ivosidenib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmoovertrukket tablet

60 filmoovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke synkes.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1728/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Tibsovo 250 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**FLASKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tibsovo 250 mg filmovertukne tabletter
ivosidenib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 250 mg ivosidenib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablet

60 filmoverttrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke synkes.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Les Laboratoires Servier

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1728/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PATIENTKORTETS INDHOLD

PATIENTKORT – AKUT MYELOID LEUKÆMI

Tibsovo 250 mg filmoverttrukne tabletter
ivosidenib

Information til patienten, der behandles for akut myeloid leukæmi

Dette patientkort indeholder vigtig information til dig og sundhedspersoner om Tibsovo.

- Sørg for altid at have dette kort på dig.
- Fortæl altid læger, apotekspersonale eller sygeplejersker, at du tager Tibsovo.
- Kontakt straks en sundhedsperson og vis ham/hende patientkortet, hvis du får nogen af nedennævnte symptomer.
- Sørg for, at du anvender den nyeste udgave af dette kort. Det er den udgave, du finder i din nyeste æske med tabletter.

Om din behandling

- Tibsovo anvendes til behandling af voksne med akut myeloid leukæmi (AML) og gives i kombination med et andet lægemiddel mod cancer kaldet "azacitidin". Tibsovo anvendes kun til patienter, hvis AML er relateret til en ændring (mutation) i IDH1-proteinet.
- Tibsovo kan forårsage **alvorlige bivirkninger**, herunder en alvorlig sygdom kaldet **differentieringssyndrom**.
- Differentieringssyndrom kan være livstruende, hvis det ikke behandles.
- Differentieringssyndrom hos patienter med AML er opstået op til 46 dage efter påbegyndelse af behandlingen.

Søg omgående lægehjælp, hvis du oplever nogen af følgende **symptomer** på differentieringssyndrom:

- feber
- hoste
- vejrtrækningsproblemer
- udslæt
- nedsat vandladning
- svimmelhed eller uklarhed
- hurtig vægtforøgelse
- hævelse på arme eller ben

Se indlægssedlen til Tibsovo for yderligere information.

Information til sundhedspersoner

- Patienter behandlet med Tibsovo har oplevet differentieringssyndrom, som kan være livstruende eller dødeligt, hvis det ikke behandles.
- Differentieringssyndrom hos patienter med AML er opstået op til 46 dage efter påbegyndelse af behandlingen.
- Differentieringssyndrom er forbundet med hurtig proliferation og differentiering af myeloide celler.

Symptomerne omfatter:

Ikke-infektøs leukocytose, perifert ødem, pyreksi, dyspnø, pleuraeffusion, hypotension, hypoksi, lungeødem, pneumonitis, perikardieansamling, udslæt, væske-overload, tumorlysesyndrom og øget kreatinin.

- Hvis der er mistanke om differentieringssyndrom, skal der administreres systemisk kortikosteroid, og der skal foretages hæmodynamisk overvågning, indtil symptomresolution og i mindst 3 dage.

Se produktresuméet til Tibsovo for yderligere information.

Udfyld venligst dette afsnit

Patientens navn: _____

Fødselsdato: _____

Startdato og dosis for Tibsovo: _____

Kontaktoplysninger for receptudskriveren/hospitalet til brug i nødsituationer:

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Tibsovo 250 mg filmoovertrukne tabletter ivosidenib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tibsovo
3. Sådan skal du tage Tibsovo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Tibsovo indeholder det aktive stof ivosidenib. Det er et lægemiddel, der anvendes til at behandle specifikke typer cancer, som indeholder et muteret (ændret) gen, som danner et protein, der kaldes IDH1. Dette protein spiller en vigtig rolle i dannelsen af energi til celler. Når IDH1-genet muterer, ændres IDH1-proteinet, og det fungerer ikke korrekt. Dette resulterer i ændringer i cellen, som kan føre til udvikling af cancer. Tibsovo blokerer den muterede form af IDH1-proteinet og hjælper med at bremse eller stoppe cancerens vækst.

Anvendelse

Tibsovo anvendes til behandling af voksne med:

- akut myeloid leukæmi (AML). Når Tibsovo anvendes til patienter med AML, gives det i kombination med et andet lægemiddel mod cancer kaldet "azacitidin".
- galdegangscancer (også kaldet "cholangiocarcinom"). Tibsovo anvendes som selvstændigt lægemiddel til behandling af patienter, hvis galdegangscancer har spredt sig til andre dele af kroppen, og som har modtaget mindst én tidligere behandling.

Tibsovo anvendes kun til patienter, hvis AML eller galdegangscancer er relateret til en ændring (mutation) i IDH1-proteinet.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tibsovo

Din læge vil udføre en test for at kontrollere, om du har en mutation i IDH1-proteinet, før det besluttet, om dette lægemiddel er den rigtige behandling til dig.

Tag ikke Tibsovo

- hvis du er **allergisk** over for **ivosidenib** eller et af de **øvrige indholdsstoffer** (angivet i punkt 6).
- hvis du allerede tager lægemidler såsom dabigatran (et lægemiddel, der bruges til at forhindre dannelse af blodpropper), perikon (et naturlægemiddel, der bruges mod depression og angst), rifampicin (et lægemiddel, der bruges til at behandle bakterieinfektioner) eller visse lægemidler, der bruges til behandling af epilepsi (f.eks. carbamazepin, fenobarbital, fenytoin).
- hvis du har et medført hjerteproblem kaldet "medfødt langt QTc-syndrom".
- hvis der tidligere har været tilfælde af pludseligt dødsfald eller en unormal eller uregelmæssig hjerterytme i de nedre hjertekamre i din familie.
- hvis du har en alvorlig unormal elektrisk aktivitet i hjertet, som påvirker hjerterytmen, også kaldet "QTc-forlængelse".

Tag ikke Tibsovo, hvis noget af det ovennævnte gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg lægen eller sygeplejersken.

Advarsler og forsigtighedsregler

Differentieringssyndrom hos patienter med AML

Tibsovo kan forårsage en alvorlig sygdom kaldet **differentieringssyndrom** hos patienter med AML. Dette er en sygdom, der påvirker dine blodlegemer, og den kan være livstruende, hvis den ikke behandles.

Søg omgående lægehjælp, hvis du oplever nogen af følgende symptomer, efter at du har taget Tibsovo:

- feber,
- hoste,
- vejrtrækningsproblemer,
- udslæt,
- nedsat vandladning,
- svimmelhed eller uklarhed,
- hurtig vægtforøgelse,
- hævelse på arme eller ben.

Disse symptomer kan være tegn på differentieringssyndrom.

Pakningen indeholder et patientkort, som du altid skal have på dig. Det indeholder vigtig information til dig og dine sundhedspersoner om, hvad der skal gøres, hvis du får nogen af symptomerne på differentieringssyndrom (se punkt 4).

Forlængelse af QTc-intervallet

Tibsovo kan forårsage en alvorlig sygdom kaldet **forlængelse af QTc-intervallet**, som kan forårsage uregelmæssig hjerterytme og livstruende hjerterytmeforstyrrelser (unormal elektrisk aktivitet i hjertet, som påvirker hjerterytmen). Din læge skal kontrollere dit hjertes elektriske aktivitet før og under behandling med Tibsovo (se "Regelmæssige test").

Søg omgående lægehjælp, hvis du føler dig svimmel, uklar eller svag, eller hvis du oplever hjertebanken (se også punkt 4), efter at du har taget Tibsovo.

Under behandlingen skal du fortælle lægen, at du tager Tibsovo, før du starter med at tage noget nyt lægemiddel, da andre lægemidler kan øge risikoen for en unormal hjerterytme.

Hvis du får nogen af de ovennævnte alvorlige bivirkninger, vil din læge muligvis give dig andre lægemidler til at behandle dem, og lægen vil muligvis fortælle dig, at du skal stoppe med at tage Tibsovo i en periode eller stoppe helt med at tage det.

Kontakt lægen, **før du tager** Tibsovo hvis:

- du har **hjerteproblemer** eller **problemer med unormale elektrolytniveauer** (f.eks. med hensyn til natrium, kalium, calcium eller magnesium).

- du **tager visse lægemidler, der kan påvirke hjertet** (f.eks. lægemidler kaldet antiarytmika, der bruges til at forhindre arytmie, visse antibiotika, visse svampedræbende midler (antimykotika) og lægemidler mod kvalme og opkastning - se "Brug af andre lægemidler sammen med Tibsovo").
- du har nyreproblemer.
- du har leverproblemer.

Regelmæssige test

Du vil blive overvåget nøje af din læge før og under behandling med Tibsovo. Du skal regelmæssigt have taget elektrokardiogrammer (EKG'er, dvs. en måling af dit hjertes elektriske aktivitet) til overvågning af din hjerterytme. Du får taget et EKG, før du påbegynder behandlingen med Tibsovo, en gang om ugen i de første tre ugers behandling og derefter månedligt. Der tages muligvis yderligere EKG'er som anvist af din læge. Hvis du begynder at tage visse lægemidler, der kan påvirke dit hjerte, vil du få taget et EKG før og under behandlingen med det nye lægemiddel efter behov.

Du får også taget en blodprøve, før du påbegynder behandlingen med Tibsovo, og derefter regelmæssigt.

Hvis det bliver nødvendigt, kan din læge reducere din dosis Tibsovo, afbryde behandlingen med Tibsovo midlertidigt eller stoppe den helt.

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn og unge under 18 år, da der ikke findes nogen information om anvendelse af det til denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Tibsovo

Fortæl lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette er fordi, at de kan nedsætte virkningen af Tibsovo eller øge risikoen for bivirkninger, eller Tibsovo kan påvirke virkningen af disse andre lægemidler.

Fortæl det især til lægen, hvis du tager nogen af følgende lægemidler, så lægen kan beslutte, om din behandling skal ændres:

- **antibiotika**, der anvendes mod bakterieinfektioner (f.eks. erytromycin, clarithromycin, benzylpenicillin, ciprofloxacin, levofloxacin).
- **warfarin** (anvendes til at forhindre blodpropper).
- **lægemidler mod svampeinfektioner** (f.eks. itraconazol, ketoconazol, fluconazol, isavuconazol, posaconazol, voriconazol).
- **lægemidler, der påvirker hjerterytmen**, kaldet antiarytmika, (f.eks. diltiazem, verapamil, quinidin).
- **lægemidler mod kvalme og opkastning**, kaldet antiemetika (f.eks. aprepitant, ondansetron, tropisetron, granisetron).
- **lægemidler, der anvendes efter organtransplantationer**, kaldet immundæmpende medicin (f.eks. ciclosporin, everolimus, sirolimus, tacrolimus).
- **lægemidler mod hiv** (f.eks. raltegravir, ritonavir, atazanavir).
- **alfentanil** (anvendes til bedøvelse ved operationer).
- **fentanyl** (anvendes mod alvorlige smerter).
- **pimozid** (anvendes til behandling af skizofreni).
- **lægemidler mod kræft** (f.eks. cyklofosamid, ifosfamid, paclitaxel).
- **metadon** (anvendes til behandling af morfin- eller heroinafhængighed eller alvorlige smerter).
- **lægemidler mod type 2-diabetes** (f.eks. pioglitazon, repaglinid).
- **omeprazol** (anvendes mod mavesår og sure opstød).
- **furosemid** (anvendes mod væskeophobning, kaldet ødem).
- **lægemidler mod højt kolesteroltal**, kaldet statiner (f.eks. atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin).
- **lamotrigin** (anvendes til behandling af epilepsi).

Brug af Tibsovo sammen med mad og drikke

Indtag **ikke** grapefrugt eller grapejuice i løbet af behandling med Tibsovo, da det kan påvirke virkningen af dette lægemiddel.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Det anbefales ikke at anvende Tibsovo under graviditet, da det kan skade det ufødte barn. Kvinder i den fødedygtige alder skal have foretaget en graviditetstest, før behandling med Tibsovo påbegyndes, og de skal undgå at blive gravide i løbet af behandlingen.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Kontakt omgående lægen eller sygeplejersken, hvis du bliver gravid, mens du tager Tibsovo.

Prævention

Tibsovo bør ikke anvendes under graviditet, da det kan skade det ufødte barn. Kvinder, som kan blive gravide, eller mænd med partnere, som er i stand til at blive gravide, skal anvende effektiv prævention for at forebygge graviditet i løbet af behandling med Tibsovo og i mindst 1 måned efter den sidste dosis.

Tibsovo kan forhindre, at hormonale præventionsmidler virker korrekt. Hvis du eller din partner bruger et hormonalt præventionsmiddel (f.eks. p-piller, p-plastre eller p-stave), skal du **også bruge en barrieremetode** (f.eks. kondom eller pessari) for at undgå graviditet. Tal med lægen eller sygeplejersken om den rigtige præventionsmetode for dig.

Amning

Det vides ikke, om Tibsovo udskilles i modermælk. Du **må ikke** amme dit barn i løbet af behandling med Tibsovo og i mindst 1 måned efter den sidste dosis.

Frugtbarhed

Det vides ikke, om Tibsovo påvirker din frugtbarhed. Hvis du er bekymret for din frugtbarhed, mens du tager Tibsovo, så tal med lægen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene værktøj eller maskiner. Hvis du føler dig utilpas efter at have taget Tibsovo, må du ikke føre motorkøretøj eller bruge værktøj eller maskiner, før du føler dig tilpas igen.

Tibsovo indeholder lactose og natrium

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Tibsovo

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller sygeplejersken.

Den anbefalede dosis er **2 tabletter** (500 mg ivosidenib), der tages én gang dagligt på ca. **samme tidspunkt hver dag**.

Din læge kan give dig besked på at tage **1 tablet** (250 mg ivosidenib), hvis du **tager visse andre lægemidler**, eller for at hjælpe dig med at **tåle visse mulige bivirkninger bedre**.

- Tag tabletterne **uden mad**. Spis ikke noget i **2 timer før** og frem til **1 time efter** at have taget tabletterne.
- Slug tabletterne hele med vand.

- Slug **ikke tørremidlet**, som findes i beholderen. Tørremidlet beskytter tabletterne mod fugt (se punkt 5 og punkt 6).
- Hvis du kaster op efter at have taget din sædvanlige dosis, må du **ikke** tage ekstra tabletter. Tag din næste dosis som sædvanligt på den efterfølgende dag.

Hvis du har taget for meget Tibsovo

Hvis du ved et uheld tager flere tabletter, end din læge har ordineret, **skal du omgående søge lægehjælp** og medbringe medicinbeholderen.

Hvis du har glemt at tage Tibsovo

Hvis du glemmer at tage en dosis eller ikke tager den på det sædvanlige tidspunkt, skal du tage tabletterne hurtigst muligt, medmindre du efter planen skal tage den næste dosis inden for 12 timer. Du må **ikke** tage to doser inden for 12 timer. Tag den næste dosis som sædvanligt på den efterfølgende dag.

Hvor længe skal du tage Tibsovo

Du skal fortsætte med at tage dette lægemiddel, indtil lægen giver dig besked på at stoppe. Stop **ikke** med at tage tabletterne, før du har drøftet det med lægen.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Søg omgående lægehjælp, hvis du får nogen af følgende bivirkninger. De nedenstående symptomer kan skyldes alvorlige sygdomme kaldet differentieringssyndrom eller forlængelse af QTc-intervallet, som begge kan være livstruende:

- Differentieringssyndrom

Kontakt omgående lægen, hvis du oplever nogen af følgende symptomer:

- feber,
- hoste,
- vejrtrækningsbesvær,
- udslæt,
- nedsat vandladning,
- svimmelhed eller uklarhed,
- hurtig vægtstigning,
- hævelse på arme eller ben.

Nogle af disse symptomer eller dem alle kan være tegn på en sygdom, der kaldes differentieringssyndrom (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer).

Differentieringssyndrom hos patienter med AML er opstået op til 46 dage efter, at de er begyndt at tage Tibsovo.

- Problemer med hjerterytmen (forlængelse af QTc-intervallet)

Kontakt omgående lægen, hvis din hjerterytme er ændret, eller hvis du føler dig: svimmel, uklar eller svag. Disse symptomer kan være tegn på et hjerteproblem kaldet QT-forlængelse (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer).

Andre bivirkninger

Fortæl det til lægen, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

For patienter med AML

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- opkastning
- neutropeni (lavt niveau af neutrofiler, en type hvide blodlegemer, der bekæmper infektioner)
- trombocytopeni (lavt niveau af blodplader, hvilket kan medføre blødninger og blå mærker)
- leukocytose (højt niveau af hvide blodlegemer)
- søvnproblemer
- smerter i arme eller ben, ledsmerter
- hovedpine
- svimmelhed
- rygsmerter.

Almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 100 personer)

- smerter i munden eller halsen
- perifer neuropati (skader på nerverne i arme og ben, som forårsager smerte eller følelsesløshed, brændende og prikkende fornemmelse)
- leukopeni (lavt niveau af hvide blodlegemer).

For patienter med galdegangscancer

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- træthed
- kvalme
- mavesmerter
- diarré
- nedsat appetit
- ascites (ophobning af væske i maven)
- opkastning
- anæmi (et lavt niveau af røde blodlegemer)
- hovedpine
- ændringer i resultater af leverfunktionstest (forhøjet aspartat-aminotransferase)
- perifer neuropati (skader på nerverne i arme og ben, som forårsager smerte eller følelsesløshed, brændende og prikkende fornemmelse)
- udslæt
- forhøjet niveau af bilirubin (et nedbrydningsprodukt af røde blodlegemer) i blodet, hvilket kan forårsage gulfarvning af huden og øjnene.

Almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 100 personer)

- nedsat antal hvide blodlegemer.
- nedsat antal blodplader.
- ændringer i resultater af leverfunktionstest (forhøjet alanin-aminotransferase).
- fald.
- hyperbilirubinæmi (højt niveau af bilirubin i blodet).
- kolestatisk gulsot (ophobning af galdestrøm, hvilket forårsager gulfarvning af huden eller øjnene).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderens etiket og på æsken efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt. Lad tørremidlet blive inde i beholderen (se punkt 6).

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tibsovo indeholder

- Aktivt stof: ivosidenib. Hver tablet indeholder 250 milligram ivosidenib.
- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose, croscarmellosenatrium, hypromelloseacetatsuccinat, kolloid vandfri silica, magnesiumstearat, natriumlaurylsulfat (E487), hypromellose, titandioxid (E171), lactosemonohydrat, triacetin og indigocarmin-aluminiumpigment (E132) (se punkt 2, "Tibsovo indeholder lactose og natrium").

Udseende og pakningsstørrelser

- De filmovertrukne tabletter er blå, ovale og præget med "IVO" på den ene side og "250" på den anden side.
- Tibsovo fås i plastbeholdere, der indeholder 60 filmovertrukne tabletter og et tørremiddel. Beholderne er pakket i en papæske; hver æske indeholder 1 beholder.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Frankrig

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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
Tél: +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
Puh /Tel: +358 (0)9 279 80 80

Sverige

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.