

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tibsovo 250 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 250 mg Ivosidenib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält Lactose-Monohydrat, entsprechend 9,5 mg Lactose (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Blaue, ovale Filmtabletten mit einer Länge von ca. 18 mm, mit der Prägung "IVO" auf der einen Seite und "250" auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tibsovo in Kombination mit Azacitidin wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1).

Tibsovo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung soll unter Aufsicht von Ärzten eingeleitet werden, die Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs haben.

Vor der Einnahme von Tibsovo muss bei den Patienten eine IDH1-R132-Mutation durch einen geeigneten diagnostischen Test nachgewiesen werden.

Dosierung

Akute myeloische Leukämie

Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg Ivosidenib (2 x 250 mg Tabletten), die einmal täglich an den Tagen 1 - 28 jedes Zyklus oral eingenommen werden.

Die Behandlung mit Ivosidenib sollte am Tag 1 des ersten Zyklus begonnen werden, in Kombination mit Azacitidin in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche, intravenös oder subkutan, einmal täglich an den Tagen 1-7 eines jeden 28-Tage-Zyklus. Der erste Behandlungszyklus mit Azacitidin sollte mit 100 % der Dosis durchgeführt werden. Es wird empfohlen, dass die Patienten mindestens sechs Zyklen lang behandelt werden.

Die Dosierung und die Art der Verabreichung von Azacitidin entnehmen Sie bitte der vollständigen Produktinformation für Azacitidin.

Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit bzw. bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird, fortgesetzt werden.

Cholangiokarzinom

Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg Ivosidenib (2 x 250 mg Tabletten), die einmal täglich oral eingenommen werden.

Die Behandlung sollte fortgesetzt werden bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird.

Verpasste oder verspätete Einnahme

Wenn eine Dosis ausgelassen oder nicht zur üblichen Zeit eingenommen wurde, sollen die Tabletten so bald wie möglich innerhalb von 12 Stunden nach der verpassten Dosis eingenommen werden. Zwei Dosen dürfen nicht innerhalb von 12 Stunden eingenommen werden. Die Tabletten sollen am folgenden Tag wie gewohnt eingenommen werden.

Wenn eine Dosis erbrochen wird, sollen keine Tabletten als Ersatz eingenommen werden. Die Tabletten sollen am folgenden Tag wie gewohnt eingenommen werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor Verabreichung und Überwachung

Vor Beginn der Behandlung muss ein Elektrokardiogramm (EKG) erstellt werden. Das herzfrequenzkorrigierte QT-Intervall (QTc-Intervall) soll vor Beginn der Behandlung weniger als 450 Millisekunden (ms) betragen. Bei einem anormalen QT-Intervall soll der Arzt das Nutzen-Risiko-Verhältnis eines Behandlungsbeginns mit Ivosidenib gründlich abwägen. Liegt die QTc-Intervall-Verlängerung zwischen 480 ms und 500 ms, soll die Behandlung mit Ivosidenib nur ausnahmsweise erfolgen und nur unter engmaschiger Überwachung stattfinden.

Vor Behandlungsbeginn sowie danach mindestens einmal wöchentlich während der ersten 3 Wochen der Therapie muss ein EKG erstellt werden. Anschließend muss dies monatlich erfolgen, sofern das QTc-Intervall bei ≤ 480 ms bleibt. QTc-Intervall-Anomalien sollen umgehend behandelt werden (siehe Tabelle 1 und Abschnitt 4.4). Sofern klinisch angezeigt, soll im Falle einer suggestiven Symptomatik ein EKG erstellt werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, sowie die gleichzeitige Einnahme von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren kann das Risiko einer QTc-Intervall-Verlängerung erhöhen und soll während der Behandlung mit Tibsovo nach Möglichkeit vermieden werden. Wenn die Anwendung einer geeigneten Alternative nicht möglich ist, soll Tibsovo bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet und eine engmaschige Kontrolle auf eine QTc-Intervall-Verlängerung durchgeführt werden. Vor einer gleichzeitigen Anwendung soll ein EKG

erstellt werden, eine wöchentliche Überwachung soll über mindestens 3 Wochen erfolgen und danach, wenn es klinisch angezeigt ist (siehe unten und Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8).

Das komplette Blutbild und die Blutchemie sollen vor Beginn der Behandlung mit Tibsovo, mindestens einmal wöchentlich während des ersten Therapiemonats, einmal alle zwei Wochen während des zweiten Therapiemonats und, sofern klinisch angezeigt, bei jedem Arztbesuch während der gesamten Therapiedauer untersucht werden.

Dosisanpassung bei gleichzeitiger Verabreichung von moderaten oder starken CYP3A4- Inhibitoren

Wenn die Anwendung von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, soll die empfohlene Dosis von Ivosidenib auf einmal täglich 250 mg (1 x 250 mg Tablette) reduziert werden. Wenn der moderate oder starke CYP3A4-Inhibitor abgesetzt wird, soll die Dosis von Ivosidenib nach mindestens 5 Halbwertszeiten des CYP3A4-Inhibitors auf 500 mg erhöht werden (siehe oben und Abschnitte 4.4 und 4.5).

Dosisanpassungen und Empfehlungen zum Umgang mit Nebenwirkungen

Tabelle 1 - Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Empfohlene Maßnahme
Differenzierungssyndrom (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	• Bei Verdacht auf ein Differenzierungssyndrom sollten systemische Kortikosteroide für mindestens 3 Tage verabreicht und erst nach Abklingen der Symptome ausgeschlichen werden. Ein vorzeitiges Absetzen kann zu einem Wiederauftreten der Symptome führen. • Einleitung einer hämodynamischen Überwachung bis zum Abklingen der Symptome und für mindestens 3 Tage. • Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo, wenn schwere Anzeichen/Symptome länger als 48 Stunden nach Beginn der systemischen Kortikosteroid-Gabe anhalten. • Wiederaufnahme der Behandlung mit einmal täglich 500 mg Ivosidenib, wenn sich die Anzeichen/Symptome mildern oder sicher verringern und wenn sich der klinische Zustand verbessert.
Leukozytose (Anzahl der weißen Blutkörperchen $> 25 \times 10^9/l$ oder ein absoluter Anstieg der Gesamtanzahl der weißen Blutkörperchen $> 15 \times 10^9/l$ gegenüber dem Ausgangswert, siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	• Einleitung der Behandlung mit Hydroxycarbamid gemäß den Behandlungsstandards/Leitlinien und einer Leukapherese, sofern klinisch angezeigt. • Hydroxycarbamid erst ausschleichen, wenn sich die Leukozytose gebessert hat oder sie ganz abgeklungen ist. Ein vorzeitiges Absetzen kann zu einem Wiederauftreten führen. • Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo, wenn sich die Leukozytose nach der Behandlung mit Hydroxycarbamid nicht gebessert hat. • Nach Abklingen der Leukozytose Wiederaufnahme der Behandlung mit einmal täglich 500 mg Ivosidenib.

QTc-Intervall-Verlängerung > 480 bis 500 ms (Grad 2, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8)	• Überwachen und Supplementieren der Elektrolyte je nach klinischer Indikation. • Überprüfung und Anpassung der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel mit bekannter QTc-Intervall-verlängernder Wirkung (siehe Abschnitt 4.5). • Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo bis das QTc-Intervall wieder ≤ 480 ms beträgt. • Wiederaufnahme der Behandlung mit einmal täglich 500 mg Ivosidenib nach Absinken des QTc-Intervalls auf ≤ 480 ms. • EKG-Überwachung mindestens einmal wöchentlich für 3 Wochen und sofern klinisch angezeigt, nach Rückkehr des QTc-Intervalls auf ≤ 480 ms.
QTc-Intervall-Verlängerung > 500 ms (Grad 3, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8)	• Überwachen und Supplementieren der Elektrolyte je nach klinischer Indikation. • Überprüfung und Anpassung der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel mit bekannter QTc-Intervall-verlängernder Wirkung (siehe Abschnitt 4.5). • Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo und Überwachen des EKGs alle 24 Stunden bis das QTc-Intervall wieder innerhalb von 30 ms des Ausgangswertes oder ≤ 480 ms liegt. • Im Falle einer QTc-Intervall-Verlängerung > 550 ms ist zusätzlich zur bereits vorgesehenen Unterbrechung der Ivosidenib-Einnahme eine kontinuierliche elektrokardiografische Überwachung des Patienten zu erwägen, bis der QTc-Wert wieder < 500 ms beträgt. • Wiederaufnahme der Behandlung mit einmal täglich 250 mg Ivosidenib, wenn das QTc-Intervall wieder innerhalb von 30 ms des Ausgangswertes oder ≤ 480 ms liegt. • Nach Rückkehr des QTc-Intervalls auf weniger als 30 ms vom Ausgangswert oder ≤ 480 ms, EKG-Kontrollen mindestens einmal wöchentlich für 3 Wochen und sofern klinisch angezeigt. • Wenn eine andere Ursache für die QTc-Intervall-Verlängerung festgestellt wird, kann die Dosis auf einmal täglich 500 mg Ivosidenib erhöht werden.

QTc-Intervall-Verlängerung mit Anzeichen/Symptomen einer lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmie (Grad 4, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8)	• Stellen Sie die Behandlung endgültig ein.
Andere Nebenwirkungen des Grades 3 oder höher	• Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo bis die Toxizität auf Grad 1 oder niedriger oder auf den Ausgangswert zurückgeht. Anschließende Wiederaufnahme der Behandlung mit täglich 500 mg (Toxizität Grad 3) oder täglich 250 mg (Toxizität Grad 4). • Bei Wiederauftreten einer Toxizität des Grades 3 (ein zweites Mal) ist die Tibsovo-Dosis auf 250 mg täglich zu reduzieren, bis die Toxizität abklingt. Anschließende Erhöhung der Dosis auf täglich 500 mg. • Absetzen von Tibsovo bei Wiederauftreten einer Toxizität des Grades 3 (ein drittes Mal) oder bei einer Toxizität Grad 4.

Grad 1 ist leicht, Grad 2 ist moderat, Grad 3 ist schwer und Grad 4 ist lebensbedrohlich.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2). Für Patienten im Alter von 85 Jahren oder älter liegen keine Daten vor.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter ($\text{eGFR} \geq 60$ bis < 90 ml/min/1,73 m²) oder mäßiger ($\text{eGFR} \geq 30$ bis < 60 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eine empfohlene Dosis für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{eGFR} < 30$ ml/min/1,73 m²) wurde nicht ermittelt. Tibsovo muss daher bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eine empfohlene Dosis für Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B und C) wurde nicht ermittelt. Tibsovo muss daher bei Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tibsovo bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Tibsovo ist zur oralen Anwendung bestimmt.

Die Tabletten werden einmal täglich etwa zur gleichen Zeit eingenommen. Die Patienten sollten 2 Stunden vor und bis 1 Stunde nach der Einnahme der Tabletten nichts essen (siehe Abschnitt 5.2). Die Tabletten sollen im Ganzen mit Wasser geschluckt werden.

Die Patienten sollen darauf hingewiesen werden, Grapefruit und Grapefruitsaft während der Behandlung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5). Ferner sollen sie darauf aufmerksam gemacht werden, das im Tablettenbehältnis enthaltene Silicagel-Trockenmittel nicht zu schlucken (siehe Abschnitt 6.5).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4-Induktoren oder Dabigatran (siehe Abschnitt 4.5).

Angeborenes Long-QT-Syndrom.

Plötzlicher Tod oder polymorphe ventrikuläre Arrhythmie in der Familienanamnese.

QT/QTc-Intervall > 500 ms, unabhängig von der Korrekturmethode (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Differenzierungssyndrom bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie

Unter der Behandlung mit Ivosidenib wurden Fälle des Differenzierungssyndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn unbehandelt, kann dies lebensbedrohlich oder tödlich sein (siehe unten und Abschnitt 4.2). Das Differenzierungssyndrom geht mit einer schnellen Proliferation und Differenzierung von myeloischen Zellen einher. Zu den Symptomen gehören: nichtinfektiöse Leukozytose, peripheres Ödem, Pyrexie, Dyspnoe, Pleuraerguss, Hypotonie, Hypoxie, Lungenödem, Pneumonie, Perikarderguss, Hautausschlag, Hyperhydratation, Tumorlysesyndrom und ein erhöhter Kreatininwert.

Patienten müssen über die Anzeichen und Symptome des Differenzierungssyndroms informiert und darauf hingewiesen werden, dass sie sich bei Auftreten dieser Symptome unverzüglich an ihren Arzt wenden müssen und dass sie die Patientenkarte zur sicheren Anwendung stets bei sich tragen müssen.

Bei Verdacht auf ein Differenzierungssyndrom sind bis zum Abklingen der Symptome und für mindestens 3 Tage systemische Kortikosteroide zu verabreichen und eine hämodynamische Überwachung einzuleiten.

Wenn eine Leukozytose beobachtet wird, ist eine Behandlung mit Hydroxycarbamid gemäß den Behandlungsstandards/ Leitlinien und, sofern klinisch angezeigt, eine Leukapherese einzuleiten (siehe Abschnitt 4.2).

Kortikosteroide und Hydroxycarbamid sind erst nach Abklingen der Symptome auszuschleichen. Die Symptome des Differenzierungssyndroms können bei vorzeitigem Absetzen der Kortikosteroid- und/oder Hydroxycarbamid-Behandlung erneut auftreten. Wenn schwere Symptome nach Beginn der systemischen Kortikosteroid-Gabe mehr als 48 Stunden anhalten, ist die Behandlung mit Tibsovo zu unterbrechen. Die Behandlung kann mit einmal täglich 500 mg Ivosidenib wieder aufgenommen werden, wenn die Symptome mäßig sind oder sich verringern und sich der klinische Zustand des Patienten gebessert hat.

QTc-Intervall-Verlängerung

Unter der Behandlung mit Ivosidenib wurde eine Verlängerung des QTc-Intervalls berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Ein EKG muss vor Beginn der Behandlung, mindestens einmal wöchentlich während der ersten 3 Therapiewochen und danach, wenn das QTc-Intervall ≤ 480 ms bleibt, monatlich durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2). Alle Anomalien sollen umgehend behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2). Sofern klinisch angezeigt, soll im Falle einer suggestiven Symptomatik ein EKG durchgeführt werden. Bei schwerem Erbrechen und/oder Durchfall muss eine Bewertung der Serumelektrolytanomalien, insbesondere der Hypokaliämie und des Magnesiums, durchgeführt werden.

Die Patienten sind über das Risiko einer QT-Verlängerung und die damit verbundenen Anzeichen und Symptome (Herzklopfen, Schwindel, Synkope oder sogar Herzstillstand) zu informieren und darauf hinzuweisen, dass sie sich bei Auftreten dieser Symptome unverzüglich an ihren Arzt wenden müssen.

Die gleichzeitige Gabe von QTc-Intervall-verlängernden Arzneimitteln sowie von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren kann das Risiko einer QTc-Intervall-Verlängerung erhöhen und soll während der Behandlung mit Tibsovo nach Möglichkeit vermieden werden. Wenn die Anwendung einer geeigneten Alternative nicht möglich ist, ist Tibsovo bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden und eine engmaschige Kontrolle auf eine QTc-Intervall-Verlängerung durchzuführen. Vor einer gleichzeitigen Anwendung soll ein EKG durchgeführt werden, für mindestens 3 Wochen soll eine wöchentliche Überwachung stattfinden und danach je nach klinischer Indikation. Die empfohlene Dosis von Ivosidenib soll auf einmal täglich 250 mg reduziert werden, wenn die Anwendung von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Wenn die Gabe von Furosemid (ein OAT3-Substrat) klinisch indiziert ist, um Anzeichen/Symptome des Differenzierungssyndroms zu behandeln, sind die Patienten engmaschig auf Elektrolytstörungen und auf eine QTc-Intervall-Verlängerung zu überwachen.

Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz oder Elektrolytanomalien sind während der Behandlung mit Ivosidenib engmaschig unter Durchführung regelmäßiger EKG- und Elektrolyt-Kontrollen zu überwachen.

Tibsovo ist dauerhaft abzusetzen, wenn bei Patienten eine QTc-Intervall-Verlängerung mit Anzeichen oder Symptomen einer lebensbedrohlichen Arrhythmie auftritt (siehe Abschnitt 4.2).

Ivosidenib sollte bei Patienten mit Albuminwerten unterhalb des Normbereichs oder bei untergewichtigen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Schwere Nierenfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivosidenib wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nicht ermittelt. Tibsovo soll bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden und diese Patientengruppe ist engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivosidenib wurde bei Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B und C) nicht ermittelt. Tibsovo soll bei Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden und diese Patientengruppe ist engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Tibsovo soll bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

CYP3A4-Substrate

Ivosidenib induziert CYP3A4 und kann daher die systemische Exposition gegenüber CYP3A4-Substraten verringern.

Wenn die Anwendung von Itraconazol oder Ketoconazol nicht vermieden werden kann, sollen die Patienten hinsichtlich des Verlusts der antimykotischen Wirksamkeit dieser Arzneimittel überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollen vor Beginn der Behandlung mit Tibsovo einen Schwangerschaftstest durchführen und eine Schwangerschaft während der Therapie vermeiden (siehe Abschnitt 4.6).

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollen während der Behandlung mit Tibsovo und für mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Ivosidenib kann die systemische Konzentration von hormonellen Verhütungsmitteln vermindern, weshalb die gleichzeitige Anwendung einer Barriere-Methode zur Empfängnisverhütung empfohlen wird (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

Lactoseintoleranz

Tibsovo enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollen Tibsovo nicht einnehmen.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Ivosidenib

Starke CYP3A4-Induktoren

Ivosidenib ist ein CYP3A4-Substrat. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) wird voraussichtlich die Plasmakonzentration von Ivosidenib verringern und ist während der Behandlung mit Tibsovo kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Klinische Studien zur Bewertung der Pharmakokinetik von Ivosidenib in Gegenwart eines CYP3A4-Induktors wurden nicht durchgeführt.

Moderate oder starke CYP3A4-Inhibitoren

Bei gesunden Probanden erhöhte die Verabreichung einer Einzeldosis von 250 mg Ivosidenib und 200 mg Itraconazol einmal täglich über 18 Tage die AUC von Ivosidenib um 169 % (90 % CI: 145; 195), ohne dass sich die C_{max} veränderte. Die gleichzeitige Anwendung mit moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren erhöht die Plasmakonzentration von Ivosidenib. Dies kann das Risiko einer QTc-Intervall-Verlängerung erhöhen. Daher sollen während der Behandlung mit Tibsovo, wann immer möglich, geeignete Alternativen, die keine moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren sind, in Betracht gezogen werden. Wenn die Anwendung einer geeigneten Alternative nicht möglich ist, sollen die Patienten mit Vorsicht behandelt und engmaschig hinsichtlich einer QTc-Intervall-Verlängerung überwacht werden. Wenn die Verwendung von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren nicht

vermieden werden kann, soll die empfohlene Dosis von Ivosidenib auf 250 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

- Moderate CYP3A4-Inhibitoren sind u.a.: Aprepitant, Ciclosporin, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Grapefruit und Grapefruitsaft, Isavuconazol, Verapamil, Atazanavir.
- Starke CYP3A4-Inhibitoren sind u.a.: Clarithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Ritonavir, Voriconazol.

Arzneimittel, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern

Die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern (z. B. Anti-Arrhythmika, Fluorchinolone, 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten, Triazol-Antimykotika), kann das Risiko einer QTc-Intervall-Verlängerung erhöhen und soll während der Behandlung mit Tibsovo nach Möglichkeit vermieden werden. Wenn die Anwendung einer geeigneten Alternative nicht möglich ist, sollen die Patienten mit Vorsicht behandelt und engmaschig hinsichtlich einer QTc-Intervall-Verlängerung überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Auswirkungen von Ivosidenib auf andere Arzneimittel

Wechselwirkungen mit Transportern

Ivosidenib hemmt P-gp und hat das Potenzial, P-gp zu induzieren. Daher kann es die systemische Exposition gegenüber Wirkstoffen, die überwiegend durch P-gp transportiert werden (z. B. Dabigatran), verändern. Die gleichzeitige Anwendung von Dabigatran ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ivosidenib hemmt OAT3, das organische Anionen-transportierende Polypeptid 1B1 (OATP1B1) und das organische Anionen-transportierende Polypeptid 1B3 (OATP1B3). Daher kann es die systemische Exposition gegenüber OAT3 oder OATP1B1/1B3-Substraten erhöhen. Die gleichzeitige Verabreichung von OAT3-Substraten (z. B. Benzylpenicillin, Furosemid) oder sensitiven OATP1B1/1B3-Substraten (z. B. Atorvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin) soll während der Behandlung mit Tibsovo nach Möglichkeit vermieden werden (siehe Abschnitt 5.2). Patienten sollen mit Vorsicht behandelt werden, wenn die Verwendung einer geeigneten Alternative nicht möglich ist. Wenn die Gabe von Furosemid klinisch indiziert ist, um Anzeichen/Symptome eines Differenzierungssyndroms zu behandeln, sind die Patienten engmaschig auf Elektrolytstörungen und hinsichtlich einer QTc-Intervall-Verlängerung zu überwachen.

Enzyminduktion

Cytochrom P450 (CYP)-Enzyme

Ivosidenib induziert CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 und kann CYP2C19 induzieren. Daher kann es die systemische Exposition gegenüber Substraten dieser Enzyme verringern. Geeignete Alternativen, die keine CYP3A4-, CYP2B6-, CYP2C8- oder CYP2C9-Substrate mit einer geringen therapeutischen Breite oder CYP2C19-Substrate sind, sollten während der Behandlung mit Tibsovo in Betracht gezogen werden. Die Patienten sind hinsichtlich eines Verlusts der Substrateffizienz zu überwachen, wenn die Anwendung solcher Arzneimittel nicht vermieden werden kann (siehe Abschnitt 5.2).

- Zu den CYP3A4-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite gehören u.a.: Alfentanil, Ciclosporin, Everolimus, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus, Tacrolimus, Atazanavir.
- Zu den CYP2B6-Substraten mit geringer therapeutischer Breite gehören u.a.: Cyclophosphamid, Ifosfamid, Methadon.
- Zu den CYP2C8-Substraten mit geringer therapeutischer Breite gehören u.a.: Paclitaxel, Pioglitazon, Repaglinid.
- Zu den CYP2C9-Substraten mit geringer therapeutischer Breite gehören u.a.: Phenytoin, Warfarin.
- Zu den CYP2C19-Substraten gehört u.a.: Omeprazol.

Itraconazol oder Ketoconazol dürfen wegen des zu erwartenden Verlustes der antimykotischen Wirksamkeit nicht gleichzeitig mit Tibsovo angewendet werden.

Ivosidenib kann die systemische Konzentration von hormonellen Verhütungsmitteln vermindern, weshalb die gleichzeitige Anwendung einer Barriere-Methode zur Empfängnisverhütung für mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis empfohlen wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferasen (UGTs)

Ivosidenib hat das Potenzial UGTs zu induzieren und kann daher die systemische Exposition gegenüber Substraten dieser Enzyme (z. B. Lamotrigin, Raltegravir) verringern. Geeignete Alternativen, die keine UGT-Substrate sind, sollen während der Behandlung mit Tibsovo in Betracht gezogen werden. Die Patienten sind hinsichtlich des Verlusts der Wirksamkeit von UGT-Substraten zu überwachen, wenn die Anwendung solcher Arzneimittel nicht vermieden werden kann (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollen vor Beginn der Behandlung mit Tibsovo einen Schwangerschaftstest durchführen und eine Schwangerschaft während der Therapie vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Tibsovo und für mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Ivosidenib kann die systemische Konzentration von hormonellen Verhütungsmitteln vermindern. Daher wird die gleichzeitige Anwendung einer alternativen Verhütungsmethode, wie eine Barriere-Methode, empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Ivosidenib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Tibsovo während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, wird nicht empfohlen. Patientinnen müssen über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden, wenn Tibsovo während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn eine Patientin (oder die Partnerin eines behandelten männlichen Patienten) während der Behandlung oder im Zeitraum von einem Monat nach der letzten Dosis schwanger wird.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ivosidenib und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Es wurden keine Studien an Tieren durchgeführt, um die Ausscheidung von Ivosidenib und seiner Metaboliten in die Milch zu bewerten. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen soll während der Behandlung mit Tibsovo und für mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Ivosidenib auf die Fertilität vor. Es wurden keine Fertilitätsstudien an Tieren durchgeführt, um den Einfluss von Ivosidenib zu beurteilen. Unerwünschte Wirkungen auf die Fortpflanzungsorgane wurden in einer 28-tägigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieser Wirkungen ist nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ivosidenib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Ermüdung und Schwindelgefühl wurden bei einigen Patienten unter Ivosidenib berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Dies sollte bei der Beurteilung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Neu diagnostizierte akute myeloische Leukämie in Kombination mit Azacitidin

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Erbrechen (40 %), Neutropenie (31 %), Thrombozytopenie (28 %), QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm (21 %) und Schlaflosigkeit (19 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Differenzierungssyndrom (8 %) und Thrombozytopenie (3 %).

Bei Patienten, die mit Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin behandelt wurden, lag die Häufigkeit des Abbruchs der Behandlung mit Ivosidenib aufgrund von Nebenwirkungen bei 6 %.

Nebenwirkungen, die zum Abbruch führten, waren QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm (1 %), Schlaflosigkeit (1 %), Neutropenie (1 %) und Thrombozytopenie (1 %).

Die Häufigkeit einer Dosisunterbrechung von Ivosidenib aufgrund von Nebenwirkungen betrug 35 %. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einer Dosisunterbrechung führten, waren Neutropenie (24 %), QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm (7 %), Thrombozytopenie (7 %), Leukopenie (4 %) und Differenzierungssyndrom (3 %).

Die Häufigkeit einer Dosisreduktion von Ivosidenib aufgrund von Nebenwirkungen betrug 19 %. Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion führten, waren QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm (10 %), Neutropenie (8 %) und Thrombozytopenie (1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen basieren auf der Studie AG120-C-009, in die 72 Patienten mit neu diagnostizierter AML eingeschlossen waren, welche randomisiert mit Ivosidenib (500 mg täglich) in Kombination mit Azacitidin behandelt wurden. Die mediane Dauer der Behandlung mit Tibsovo betrug 8 Monate (Spanne 0,1 bis 40,0 Monate).

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen beruhen auf den Häufigkeiten von unerwünschten Ereignissen jeglicher Ursache, wobei ein Teil der Ereignisse andere Ursachen als Ivosidenib haben kann, wie z. B. die Krankheit, andere Arzneimittel oder nicht damit zusammenhängende Gründe.

Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

Tabelle 2 - Nebenwirkungen bei Patienten mit neu diagnostizierter AML, die in der klinischen Studie AG120-C-009 mit Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin behandelt wurden (N=72)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Differenzierungssyndrom, Leukozytose, Thrombozytopenie, Neutropenie
	Häufig	Leukopenie
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
	Häufig	Periphere Neuropathie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erbrechen ¹
	Häufig	Oropharyngeale Schmerzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Schmerzen in den Extremitäten, Arthralgie, Rückenschmerzen
Untersuchungen	Sehr häufig	QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm

¹ Der Sammelbegriff umfasst Erbrechen und Würgen.

Zuvor behandeltes, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Cholangiokarzinom

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Ermüdung (43 %), Übelkeit (42 %), Abdominalschmerz (35 %), Durchfall (35 %), verminderter Appetit (24 %), Aszites (23 %), Erbrechen (23 %), Anämie (19 %) und Hautausschlag (15 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Aszites (2 %), Hyperbilirubinämie (2 %) und cholestatische Gelbsucht (2 %).

Bei Patienten, die mit Ivosidenib behandelt wurden, lag die Häufigkeit eines Behandlungsabbruchs aufgrund von Nebenwirkungen bei 2 %. Nebenwirkungen, die zum Abbruch führten, waren Aszites (1 %) und Hyperbilirubinämie (1 %).

Die Häufigkeit einer Dosisunterbrechung von Ivosidenib aufgrund von Nebenwirkungen betrug 16 %. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einer Dosisunterbrechung führten, waren Hyperbilirubinämie (3 %), erhöhte Alanin-Aminotransferase (3 %), erhöhte Aspartat-Aminotransferase (3 %), Aszites (2 %) und Ermüdung (2 %).

Die Häufigkeit einer Dosisreduktion von Ivosidenib aufgrund von Nebenwirkungen betrug 4 %. Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion führten, waren QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm (3 %) und periphere Neuropathie (1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen basieren auf der Studie AG120-C-005, in die 123 Patienten mit einem vorbehandelten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinom eingeschlossen waren, welche randomisiert mit 500 mg Ivosidenib einmal täglich behandelt wurden. Die mediane Dauer der Behandlung mit Tibsovo betrug 2,8 Monate (Spanne 0,1 bis 45,1 Monate; Mittelwert (Standardabweichung [SD]) 6,7 (8,2) Monate).

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen beruhen auf der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen jeglicher Ursache, wobei ein Teil der Ereignisse andere Ursachen als Ivosidenib haben kann, wie z. B. die Krankheit, andere Arzneimittel oder nicht damit zusammenhängende Gründe.

Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

Tabelle 3 – Nebenwirkungen bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom, die in der klinischen Studie AG120-C-005 mit Ivosidenib behandelt wurden (N=123)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Periphere Neuropathie, Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Aszites, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Cholestatische Gelbsucht, Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Ausschlag ¹
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ermüdung
	Häufig	Stürze
Untersuchungen	Sehr häufig	Aspartat-Aminotransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht
	Häufig	QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm, Alanin-Aminotransferase erhöht, Leukozytenzahl erniedrigt, Thrombozytenzahl vermindert

¹ Der Sammelbegriff beinhaltet Hautausschlag, makulo-papulösen Ausschlag, Erythem, makulösen Ausschlag, exfoliative generalisierte Dermatitis, Medikamentenausschlag und Arzneimittelüberempfindlichkeit.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Differenzierungssyndrom bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4)

In der Studie AG120-C-009 mit 72 Patienten mit neu diagnostizierter AML, die mit Tibsovo in Kombination mit Azacitidin behandelt wurden, trat bei 14 % ein Differenzierungssyndrom auf. Kein Patient brach die Behandlung mit Ivosidenib aufgrund des Differenzierungssyndroms ab. Bei einer Minderheit der Patienten war eine Dosisunterbrechung (3 %) zur Behandlung der Anzeichen/Symptome erforderlich. Von den 10 Patienten, bei denen ein Differenzierungssyndrom auftrat, erholten sich alle nach der Behandlung oder nach einer Dosisunterbrechung mit Tibsovo. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Differenzierungssyndroms betrug 20 Tage. Das Differenzierungssyndrom trat bereits 3 Tage und bis zu 46 Tage nach Behandlungsbeginn während der Kombinationstherapie auf.

QTc-Intervall-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5)

In der Studie AG120-C-009, bei der 72 Patienten mit neu diagnostizierter AML mit Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin behandelt wurden, wurde bei 21 % eine QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm festgestellt, wobei diese bei 11 % vom Grad 3 oder höher war. Basierend auf der Analyse der EKGs wurde bei 15 % der Patienten, die mit Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin behandelt wurden und bei denen mindestens eine EKG-Bewertung nach Studienbeginn durchgeführt wurde, ein QTc-Intervall > 500 ms festgestellt. 24 % hatten eine QTc-Verlängerung > 60 ms gegenüber dem Ausgangswert. Ein Prozent (1 %) der Patienten brach die Behandlung mit Ivosidenib aufgrund einer QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm ab. Bei 7 % bzw. 10 % der Patienten war eine Dosisunterbrechung bzw. -reduktion erforderlich. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der QT-Verlängerung bei den mit Ivosidenib behandelten Patienten betrug 29 Tage. QT-Verlängerungen im Elektrokardiogramm traten bereits 1 Tag und bis zu 18 Monate nach Beginn der Behandlung auf.

In der Studie AG120-C-005, bei der 123 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Ivosidenib-Monotherapie behandelt wurden, wurden bei 10 % der Patienten eine QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm festgestellt, wobei diese bei 2 % vom Grad 3 oder höher war.

Basierend auf der Analyse der EKGs hatten 2 % der Patienten ein QTc-Intervall > 500 ms und 5 % eine QTc-Intervallverlängerung > 60 ms gegenüber dem Ausgangswert. Bei 3 % der Patienten war eine Dosisreduktion zur Behandlung von Anzeichen/Symptomen erforderlich. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer QT-Verlängerung bei Patienten, die mit Ivosidenib in Monotherapie behandelt wurden, betrug 28 Tage. QT-Verlängerungen im Elektrokardiogramm traten bereits 1 Tag und bis zu 23 Monate nach Beginn der Behandlung auf.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivosidenib bei Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B und C) wurde nicht ermittelt. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) wurde eine Tendenz zu einer höheren Inzidenz von Nebenwirkungen beobachtet (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2.).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung ist es wahrscheinlich, dass sich die Toxizität als Verschlimmerung der mit Ivosidenib assoziierten Nebenwirkungen manifestiert (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten engmaschig überwacht werden und eine angemessene unterstützende Behandlung erhalten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Es gibt kein spezifisches Antidot im Fall einer Überdosierung von Ivosidenib.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel; Isocitrat-Dehydrogenase (IDH)-Inhibitoren

ATC-Code: L01XM02

Wirkmechanismus

Ivosidenib ist ein Inhibitor des mutierten IDH1-Enzyms. Das mutierte IDH1-Enzym wandelt Alpha-Ketoglutarat (α -KG) in 2-Hydroxyglutarat (2-HG) um, welches die zelluläre Differenzierung blockiert und die Tumorentstehung sowohl bei hämatologischen als auch bei nicht-hämatologischen Malignomen fördert. Der Wirkmechanismus von Ivosidenib, der über seine Fähigkeit zur Reduktion von 2-HG und zur Wiederherstellung der zellulären Differenzierung hinausgeht, ist nicht vollständig für alle Indikationen geklärt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Mehrere Dosen von täglich 500 mg Ivosidenib verringerten die Plasmakonzentrationen von 2-HG bei Patienten mit hämatologischen Malignomen und Cholangiokarzinomen mit IDH1-Mutation auf Werte,

die denen von gesunden Probanden nahekommen. Im Knochenmark von Patienten mit hämatologischen Malignomen und in der Tumorbiopsie von Patienten mit Cholangiokarzinom wurde eine Verringerung der mittleren 2-HG-Konzentrationen (% Variationskoeffizient [% CV]) auf 93,1 % (11,1 %) bzw. 82,2 % (32,4 %) festgestellt.

Basierend auf einer Analyse von 173 Patienten mit AML, die einmal täglich 500 mg Ivosidenib erhielten, wurde unter Verwendung eines Ivosidenib-Konzentrations-QTc-Modells eine konzentrationsabhängige QTc-Intervall-Verlängerung von etwa 17,2 ms (90 % CI: 14,7; 19,7) im Steady-State- $C_{\max}$ vorhergesagt. Basierend auf einer Analyse von 101 Patienten mit Cholangiokarzinom, die täglich 500 mg Ivosidenib erhielten, wurde eine konzentrationsabhängige QTc-Intervall-Verlängerung von etwa 17,2 ms (90 % CI: 14,3; 20,2) im Steady-State- $C_{\max}$ nach einer täglichen Dosis von 500 mg beobachtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Neu diagnostizierte akute myeloische Leukämie in Kombination mit Azacitidin

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tibsovo wurde in einer randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie (AG120-C-009) an 146 erwachsenen Patienten mit zuvor unbehandelter AML mit einer IDH1-Mutation untersucht, die für eine intensive Induktionstherapie nicht in Frage kamen, da sie mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten: 75 Jahre oder älter, einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance-Status von Grad 2, schwere Herz- oder Lungenerkrankung, Leberfunktionsstörung mit Bilirubin > 1,5-fache der oberen Norm, Kreatinin-Clearance < 45 ml/min oder andere Komorbiditäten. Bei allen Patienten wurde unter Verwendung des Abbott RealTime™ IDH-1-Assay eine Genmutationsanalyse aus Knochenmark und/oder peripherem Blut zur zentralen Bestätigung der IDH1-Mutation durchgeführt. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder 500 mg Tibsovo oder ein entsprechendes Placebo oral einmal täglich in Kombination mit Azacitidin 75 mg/m²/Tag subkutan oder intravenös jede vierte Woche eine Woche lang bis zum Ende der Studie, bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu inakzeptabler Toxizität.

Das mediane Alter der mit Tibsovo behandelten Patienten betrug 76 Jahre (Spanne: 58 bis 84). 58 % der Patienten waren männlich. 21 % waren asiatische Patienten, 17 % waren Patienten weißer Hautfarbe (Kaukasier) und für 61 % liegen keine weiteren Angaben vor. 19 % der Patienten hatten einen ECOG-Performance-Status 0, 44 % einen ECOG 1 und 36 % einen ECOG 2.

75 % der Patienten hatten eine *de novo* AML. Bewertet von Prüfern, basierend auf den klinischen Praxisrichtlinien des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) für Onkologie (2017) hatten 4 % der Patienten ein geringes, 67 % ein intermediäres/mittleres und 26 % ein hohes/sonstiges zytogenetisches Risiko.

Die Wirksamkeit wurde auf Basis des primären Wirksamkeitsendpunktes, dem ereignisfreien Überleben (EFS), ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Versagen der Behandlung, einem Rückfall nach Remission oder dem Tod durch jegliche Ursache, beurteilt. Als Therapieversagen wurde das Nichterreichen einer kompletten Remission (complete remission, CR) bis Woche 24 definiert. Das Gesamtüberleben (overall survival, OS), die CR-Rate, CR+CR mit partieller hämatologischer Regeneration (CR+CRh) und die Objektive Ansprechrates (objective response rate, ORR) waren wichtige sekundäre Wirksamkeitsendpunkte (Tabelle 4 und Abbildung 1).

Tabelle 4 - Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten mit neu diagnostizierter AML in Kombination mit Azacitidin

Endpunkt	Ivosidenib (500 mg täglich) + Azacitidin N=72	Placebo + Azacitidin N=74
Ereignisfreies Überleben (EFS), Ereignisse (%)	46 (63,9)	62 (83,8)
Therapieversagen	42 (58,3)	59 (79,7)
Rückfall	3 (4,2)	2 (2,7)
Tod	1 (1,4)	1 (1,4)
Hazard Ratio ¹ (95 % CI)	0,33 (0,16; 0,69)	
OS-Ereignisse (%)	28 (38,9)	46 (62,2)
Medianes OS (95 % CI) Monate	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)	
CR + CRh-Rate, 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)	
CR + CRi-Rate, 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)	

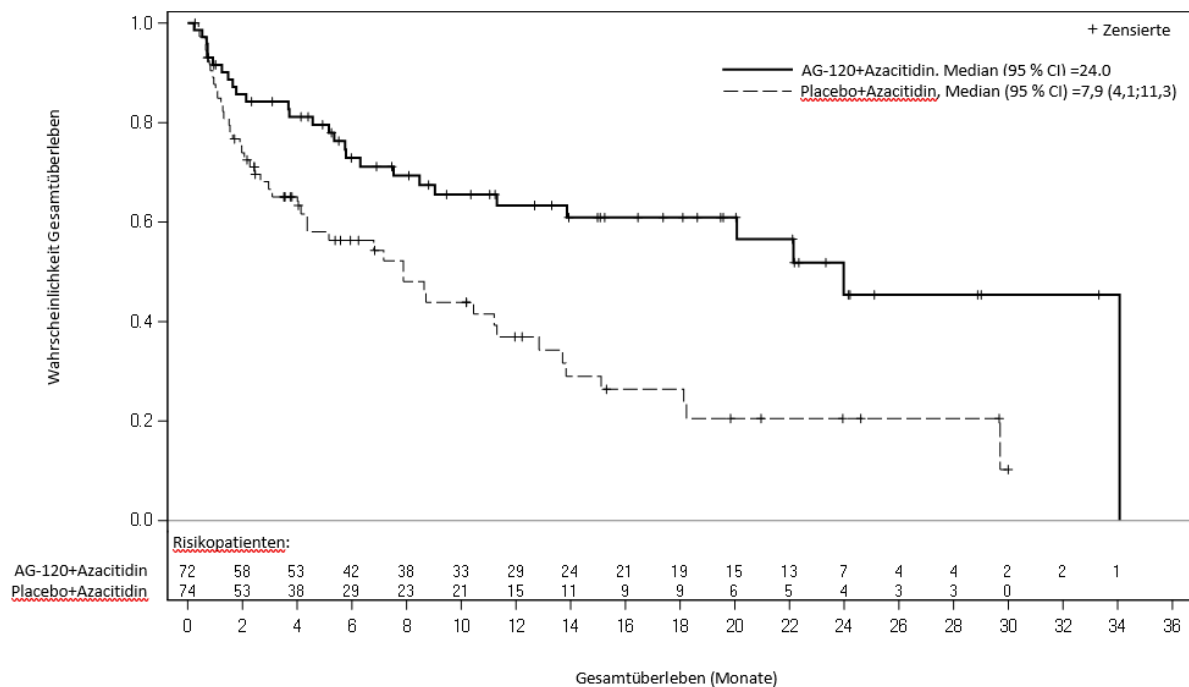
CI: Konfidenzintervall; CR = Komplette Remission; CRh = Komplette Remission mit teilweiser hämatologischer Regeneration; CRi = Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; OS = Gesamtüberleben; PR = Partielle Remission.

¹ Die Hazard Ratio wird anhand eines Cox proportional Hazards Model ermittelt, das nach den Randomisierungsfaktoren (AML-Status und geografische Region) stratifiziert ist, wobei PBO+AZA als Nenner dient.

² Das CI des Prozentsatzes wird mit der Methode nach Clopper und Pearson (exakte Binomialmethode) berechnet.

³ Die Cochran-Mantel-Haenszel-Schätzung (CMH) für die Odds Ratio wird mit PBO+AZA als Nenner berechnet.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (OS)



AG120=Ivosidenib

Eine aktualisierte OS-Analyse, die bei 64,2 % (N = 95) der Ereignisse durchgeführt wurde, bestätigte den Gesamtüberlebensvorteil von Tibsovo in Kombination mit Azacitidin im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Azacitidin mit einem medianen OS von 29,3 Monaten bzw. 7,9 Monaten (HR = 0,42; 95 % CI: 0,27 bis 0,65).

Zuvor behandeltes, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Cholangiokarzinom

Die Wirksamkeit von Tibsovo wurde in einer randomisierten (2:1), multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Phase-3-Studie (Studie AG120-C-005) an 185 erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation untersucht, deren Krankheit nach mindestens einer, aber nicht mehr als zwei vorangegangenen Behandlungen, einschließlich mindestens einer Gemcitabin- oder 5-FU-haltigen Therapie, fortgeschritten war, und die eine voraussichtliche Überlebenszeit von ≥ 3 Monaten hatten.

Die Patienten erhielten randomisiert entweder einmal täglich 500 mg Tibsovo oral oder ein entsprechendes Placebo bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Anzahl der vorangegangenen Therapien (1 oder 2). Geeignete Patienten, die auf Placebo randomisiert wurden, durften nach radiologisch gesichertem Fortschreiten der Erkrankung durch einen Prüfarzt auf Tibsovo umgestellt werden. Genmutationsanalysen zur zentralen Bestätigung der IDH1-Mutation aus Tumorgewebebiopsien wurden bei allen Patienten mit dem Oncomine™ Dx-Target-Test durchgeführt.

Das mediane Alter betrug 62 Jahre (Spanne: 33 bis 83). Die Mehrheit der Patienten war weiblich (63 %), 57 % waren Kaukasier/weißer Hautfarbe. 37 % hatten einen ECOG-Performance Status von 0 und 62 % von 1. Alle Patienten hatten mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten, 47 % hatten zwei Vorthérapien. Die meisten Patienten hatten zum Zeitpunkt der Diagnose ein intrahepatisches Cholangiokarzinom (91 %) und 92 % hatten Metastasen. In beiden Armen hatten 70 % der Patienten eine R132C-Mutation, 15 % eine R132L-Mutation, 12 % eine R132G-Mutation, 1,6 % eine R132S-Mutation und 1,1 % eine R132H-Mutation.

Der primäre Endpunkt bezüglich der Wirksamkeit war das progressionsfreie Überleben (PFS), das vom Independent Radiology Center (IRC) gemäß der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 bestimmt wurde und als die Zeit ab der Randomisierung bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Tod durch jegliche Ursache definiert war.

Das Gesamtüberleben (OS) war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt. Wie nach Protokoll erlaubt, wechselte ein großer Teil (70,5 %) der Patienten im Placebo-Arm zu Tibsovo, nachdem die Krankheit nach Einschätzung des Prüfarztes radiologisch fortgeschritten war.

Die Ergebnisse der Wirksamkeit sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5 - Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom

Endpunkt	Ivosidenib (500 mg täglich)	Placebo
Progressionsfreies Überleben (PFS) nach IRC-Bewertung	N=124	N=61
Ereignisse, n (%)		
Krankheitsprogression	76 (61)	50 (82)
Tod	64 (52)	44 (72)
	12 (10)	6 (10)
Medianes PFS, Monate (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-Wert²	<0,0001	
PFS-Rate (%)³		
6 Monate	32,0	NE
12 Monate	21,9	NE
	Ivosidenib (500 mg täglich)	Placebo
Gesamtüberleben⁴	N=126	N=61
Todesfälle, n (%)	100 (79)	50 (82)
Medianes OS (Monate, 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-Wert²	0,093	

IRC: Unabhängiges Radiologiezentrum (Independent Radiology Center);

CI: Konfidenzintervall; NE = nicht schätzbar.

¹Die Hazard Ratio wird anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet. Der Stratifikationsfaktor ist die Anzahl der vorherigen Therapielinien zum Zeitpunkt der Randomisierung.

²Der p-Wert wird anhand des einseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet, ohne Anpassung für das Crossover. Der Stratifizierungsfaktor ist die Anzahl der vorherigen Therapielinien zum Zeitpunkt der Randomisierung.

³Basierend auf einer Kaplan-Meier-Schätzung. Keiner der Patienten, die auf Placebo randomisiert waren, erreichte ein PFS von 6 Monaten oder länger.

⁴Die OS-Ergebnisse basieren auf der abschließenden OS-Analyse (basierend auf 150 Todesfällen; Datenschnitt: 31. Mai 2020), die 16 Monate nach der abschließenden PFS-Analyse (Datenschnitt: 31. Januar 2019) erfolgte.

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben (PFS) nach IRC

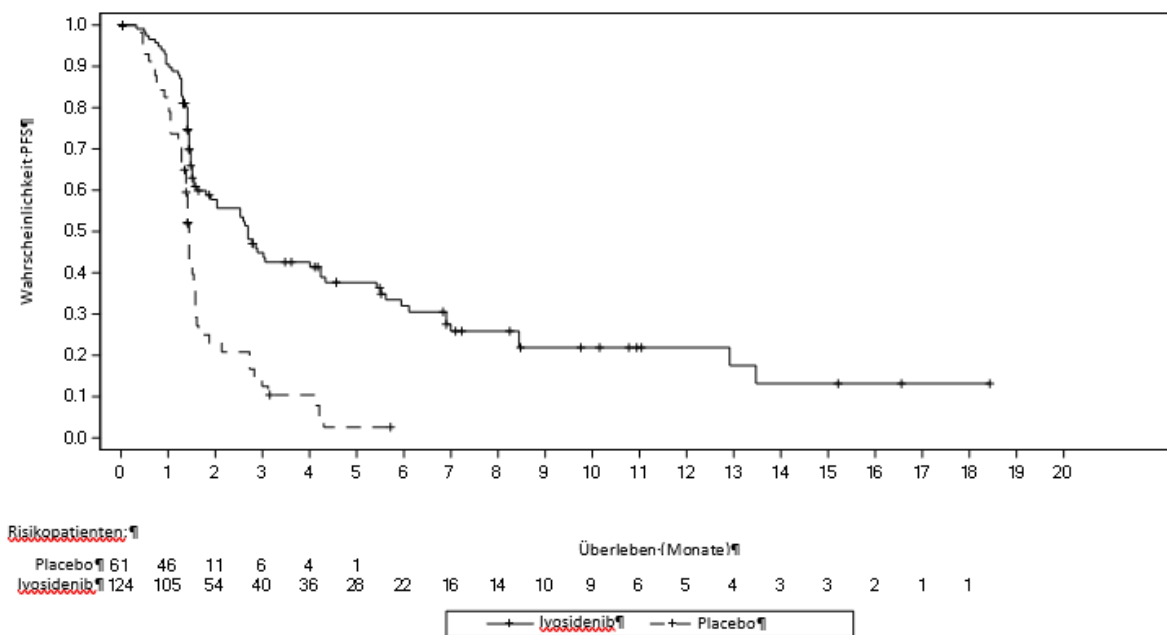
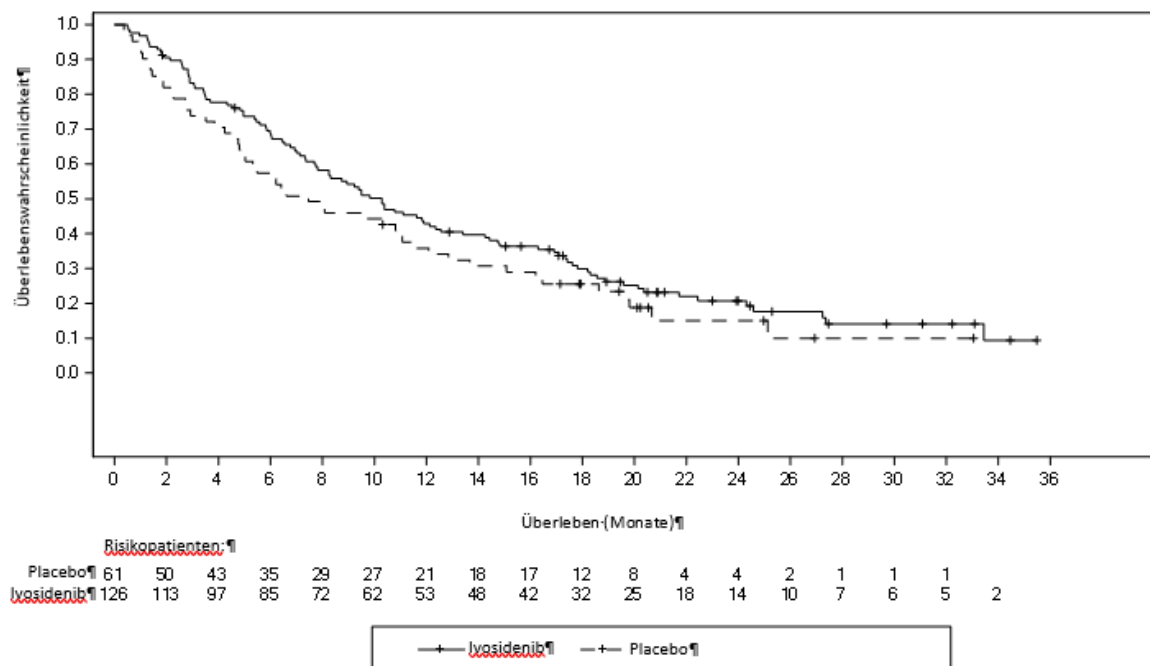


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (OS)



Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tibsovo in der Behandlung von akuter myeloischer Leukämie und aller Erkrankungen, die in die Kategorie der malignen Neoplasien fallen (mit Ausnahme von Tumoren des Zentralnervensystems sowie von Neoplasien des hämatopoetischen und lymphatischen Gewebes) und zur Behandlung von malignen Neoplasien des Zentralnervensystems, eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Insgesamt 10 klinische Studien haben zur Charakterisierung der klinischen Pharmakologie von Ivosidenib beigetragen. Fünf Studien wurden an gesunden Probanden und drei Studien an Patienten mit fortgeschrittenen bösartigen Erkrankungen durchgeführt, darunter zwei Studien an Patienten mit Cholangiokarzinom. Zwei Studien wurden an Patienten mit neu diagnostizierter AML durchgeführt, die Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin erhielten. Die pharmakokinetischen Endpunkte wurden in Plasma und Urin untersucht. Die pharmakodynamischen Endpunkte wurden in Plasma, Urin, Tumorbiopsie und Knochenmark (nur in Studien mit Patienten mit fortgeschrittenen bösartigen Erkrankungen) untersucht.

Die Steady-State-Pharmakokinetik von 500 mg Ivosidenib war bei Patienten mit neu diagnostizierter AML und Cholangiokarzinom vergleichbar.

Resorption

Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 500 mg betrug die mediane Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration $C_{\max}$ ($T_{\max}$) bei neu diagnostizierten AML-Patienten, die mit einer Kombination aus Ivosidenib und Azacitidin behandelt wurden, und bei Patienten mit Cholangiokarzinom etwa 2 Stunden.

Bei Patienten mit neu diagnostizierter AML, die mit einer Kombination aus Ivosidenib (500 mg Tagesdosis) und Azacitidin behandelt wurden, lag die mittlere Steady-State- $C_{\max}$ bei 6 145 ng/ml (CV %: 34) und die mittlere Steady-State-AUC bei 106 326 ng·h/ml (CV %: 41).

Bei Patienten mit Cholangiokarzinom betrug die mittlere $C_{\max}$ 4 060 ng/ml (% CV: 45) nach einer Einzeldosis von 500 mg und 4 799 ng/ml (CV %: 33) im Steady-State bei 500 mg täglich. Die AUC betrug 86 382 ng·h/ml (CV %: 34).

Bei Patienten mit neu diagnostizierter AML, die mit einer Kombination aus Ivosidenib und Azacitidin behandelt wurden, betrug das Akkumulationsverhältnis etwa 1,6 für die AUC und 1,2 für $C_{\max}$ und bei Patienten mit Cholangiokarzinom etwa 1,5 für die AUC und 1,2 für $C_{\max}$, über einen Monat, wenn Ivosidenib in einer Dosierung von 500 mg täglich gegeben wurde. Steady-State-Plasmaspiegel wurden innerhalb von 14 Tagen nach einmal täglicher Gabe erreicht.

Nach Gabe einer Einzeldosis mit einer fettreichen Mahlzeit (ca. 900 bis 1 000 Kalorien, 56 % bis 60 % Fett) wurden bei gesunden Probanden signifikante Anstiege der Ivosidenib $C_{\max}$ (um ca. 98 %; 90 % CI: 79; 119) und $AUC_{\inf}$ (um ca. 25 %) beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse beträgt das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen von Ivosidenib im Steady-State (V_c/F) 3,20 l/kg (CV %: 47,8) bei Patienten mit neu diagnostizierter AML, die mit einer Kombination aus Ivosidenib und Azacitidin behandelt wurden, und 2,97 l/kg (CV %: 25,9) bei Patienten mit Cholangiokarzinom, die mit einer Ivosidenib-Monotherapie behandelt wurden.

Biotransformation

Ivosidenib war die vorherrschende Komponente (> 92 %) der Gesamtradioaktivität im Plasma von gesunden Probanden. Ivosidenib wird in erster Linie über oxidative Wege, größtenteils durch CYP3A4 vermittelt, verstoffwechselt. In geringem Maße finden auch N-Dealkylierungen und hydrolytische Verstoffwechselungen statt.

Ivosidenib induziert CYP3A4 (einschließlich seines eigenen Metabolismus), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 und kann CYP2C19 und UGTs induzieren. Daher kann es die systemische Exposition gegenüber Substraten dieser Enzyme verringern (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.6).

Ivosidenib hemmt P-gp *in-vitro* und hat das Potenzial, P-gp zu induzieren. Daher kann es die systemische Exposition gegenüber Wirkstoffen, die überwiegend durch P-gp transportiert werden, verändern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Ivosidenib in klinisch relevanten Konzentrationen das Potenzial hat, OAT3, OATP1B1 und OATP1B3 zu hemmen und dass es daher die systemische Exposition gegenüber OAT3-, OATP1B1- oder OATP1B3-Substraten erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Bei Patienten mit neu diagnostizierter AML, die mit einer Kombination aus Ivosidenib und Azacitidin behandelt wurden, betrug die mittlere scheinbare Clearance von Ivosidenib im Steady-State 4,6 l/Stunde (35 %) mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von 98 Stunden (42 %).

Bei Patienten mit Cholangiokarzinom betrug die mittlere scheinbare Clearance von Ivosidenib im Steady-State 6,1 l/Stunde (31 %) mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von 129 Stunden (102 %).

Bei gesunden Probanden wurden 77 % einer oralen Einzeldosis von Ivosidenib in den Faeces nachgewiesen, wobei 67 % in unveränderter Form vorlagen. Ungefähr 17 % einer oralen Einzeldosis wurden im Urin nachgewiesen, wobei 10 % unverändert vorlagen.

Linearität/Nichtlinearität

Die AUC und C_{max} von Ivosidenib stiegen dosisunterproportional von 200 mg auf 1 200 mg einmal täglich an (0,4- bis 2,4-fache der empfohlenen Dosis).

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten bis zu 84 Jahren wurden keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ivosidenib beobachtet. Die Pharmakokinetik von Ivosidenib bei Patienten im Alter von 85 Jahren oder älter ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ($eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) wurden keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ivosidenib beobachtet. Die Pharmakokinetik von Ivosidenib bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) oder dialysepflichtiger Nierenfunktionsstörung ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Unter Verwendung der NCI-Klassifikation wurden bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ivosidenib beobachtet. Die Pharmakokinetik von Ivosidenib bei Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung ist bei Patienten mit neu diagnostizierter AML und mit Cholangiokarzinom nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.2). Es liegen keine PK-Daten bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen vor, die nach der Child-Pugh-Klassifikation stratifiziert sind.

Andere

Es wurden keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ivosidenib in Abhängigkeit von Geschlecht, Rasse, Körpergewicht oder ECOG-Performance-Status beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sicherheitspharmakologie

Das Potenzial von Ivosidenib für eine QT-Verlängerung wurde in präklinischen *in-vitro*- und *in-vivo*-Studien bei klinisch relevanten Plasmaspiegeln nachgewiesen.

Toxizität bei wiederholter Verabreichung

In Tierstudien mit klinisch relevanten Expositionen führte Ivosidenib zu hämatologischen Anomalien (Hypozellularität des Knochenmarks, Lymphoiddepletion, verringerte Erythrozytenmasse zusammen mit extramedullärer Hämatopoese in der Milz), gastrointestinaler Toxizität, Auffälligkeiten an der Schilddrüse (Follikelzellhypertrophie/Hyperplasie bei Ratten), Lebertoxizität (erhöhte Transaminasen, Gewichtszunahmen, hepatozelluläre Hypertrophie und Nekrose bei Ratten und hepatozelluläre Hypertrophie in Verbindung mit erhöhtem Lebergewicht bei Affen) sowie Nierenbefunden (tubuläre Vakuolisierung und Nekrose bei Ratten).

Die beobachteten toxischen Wirkungen auf das hämatologische System, das gastrointestinale System und die Nieren waren reversibel, während die toxischen Wirkungen auf Leber, Milz und Schilddrüse auch am Ende der Erholungsphase noch zu beobachten waren.

Genotoxizität und Karzinogenität

Ivosidenib war in herkömmlichen *in-vitro*- und *in-vivo*-Genotoxizitätstests weder mutagen noch klastogen. Karzinogenitätsstudien wurden mit Ivosidenib nicht durchgeführt.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Mit Ivosidenib wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt. In der 28-tägigen Studie an Ratten zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung wurde bei weiblichen Tieren bei nicht verträglichen Dosen, die etwa dem 1,7-fachen der klinischen Exposition entsprachen (basierend auf der AUC), eine Uterusatrophie beobachtet, die nach einer 14-tägigen Erholungsphase reversibel war. Bei männlichen Tieren, die vorzeitig eingeschlüpfert wurden, wurde eine Hodendegeneration bei nicht verträglichen Dosen beobachtet, die etwa dem 1,2-fachen der klinischen Exposition entsprachen (basierend auf der AUC).

In Studien zur embryo-fetalen Entwicklung bei Ratten traten bei fehlender maternaler Toxizität ein geringeres fetales Körpergewicht und eine verzögerte Skelettverknöcherung auf. Bei Kaninchen wurden maternale Toxizität, spontane Fehlgeburten, vermindertes fetales Körpergewicht, erhöhte Abortrate nach der Implantation, verzögerte Skelettverknöcherung und Abweichungen in der viszeralen Entwicklung (kleine Milz) beobachtet. Tierstudien deuten darauf hin, dass Ivosidenib die Plazenta passiert und im fötalen Plasma gefunden wird. Bei Ratten und Kaninchen betrugen die Werte ohne schädliche Wirkung für die embryo-fetale Entwicklung das 0,4-fache bzw. 1,4-fache der klinischen Exposition (basierend auf der AUC).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Hypromelloseacetatsuccinat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat
Natriumdodecylsulfat (E487)

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Lactose-Monohydrat
Triacetin
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus High-Density-Polyethylen (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen (PP) und einer mit Polyethylen (PE) beschichteten Induktions-Heißsiegelfolie. Jede Flasche enthält 60 Filmtabletten und ein Silikagel-Trockenmittel in einem HDPE-Behälter.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1728/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. Mai 2023

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports

- **(PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschrieben und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
 - jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Tibsovo in den einzelnen Mitgliedstaaten muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Materials mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das Schulungsprogramm soll dazu dienen, AML Patienten, denen Tibsovo verschrieben wurde, mehr Informationen über das wichtige identifizierte Risiko des Differenzierungssyndroms zur Verfügung zu stellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Tibsovo vermarktet wird, allen Patienten, die Tibsovo voraussichtlich einnehmen werden, das folgende Schulungspaket zur Verfügung gestellt wird:

Patienteninformationsmaterial:

- Gebrauchsinformation
- Patientenkarte zur sicheren Anwendung:
 - Informationen für AML Patienten, dass Tibsovo das Differenzierungssyndrom verursachen kann.
 - Beschreibung der Anzeichen und Symptome dieser Sicherheitsbedenken und wann bei Verdacht auf ein Differenzierungssyndrom ärztliche Hilfe aufzusuchen ist.
 - Ein Warnhinweis für Angehörige der Gesundheitsberufe, die den Patienten für gewöhnlich behandeln, wie auch bei Notfällen, dass der Patient Tibsovo einnimmt.
 - Kontaktangaben des behandelnden Arztes, der Tibsovo verschrieben hat.
 - Hinweis, dass die Patientenkarte jederzeit mitzuführen und jedem Angehörigen der Gesundheitsberufe zu zeigen ist.

Die Patientenkarte wird in die Packung integriert und der Inhalt wird als Teil der Kennzeichnung (Annex III) genehmigt.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tibsovo 250 mg Filmtabletten
Ivosidenib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 250 mg Ivosidenib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Trockenmittel nicht schlucken.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1728/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Tibsovo 250 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tibsovo 250 mg Filmtabletten
Ivosidenib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 250 mg Ivosidenib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette
60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Trockenmittel nicht schlucken.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
--

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Les Laboratoires Servier

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1728/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

INHALT DER PATIENTENKARTE

PATIENTENKARTE ZUR SICHEREN ANWENDUNG – AKUTE MYELOISCHE LEUKÄMIE

Tibsovo 250 mg Filmtabletten
Ivosidenib

Informationen für AML-Patienten

Diese Patientenkarte enthält wichtige Informationen zu Tibsovo für Sie und für Angehörige von Gesundheitsberufen

- Führen Sie diese Karte jederzeit mit sich.
- Informieren Sie jeden Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal darüber, dass Sie Tibsovo einnehmen.
- Sollte bei Ihnen eines der unten aufgeführten Symptome auftreten, kontaktieren Sie sofort einen Arzt und zeigen Sie ihm die Patientenkarte.
- Stellen Sie sicher, dass Sie die aktuellste Version dieser Karte nutzen. Diese befindet sich in Ihrer letzten Tablettenpackung.

Zu Ihrer Behandlung

- Tibsovo wird verwendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Akuter Myeloischer Leukämie (AML) und wird in Kombination mit einem anderen Medikament zur Krebsbehandlung, welches „Azacitidin“ genannt wird, verabreicht. Tibsovo wird nur bei Patienten angewendet, deren AML eine Veränderung (Mutation) des IDH-1-Proteins aufweist.
- Tibsovo kann **schwerwiegende Nebenwirkungen** verursachen, einschließlich einer schwerwiegenden Erkrankung, die als **Differenzierungssyndrom** bekannt ist.
- Das Differenzierungssyndrom kann unbehandelt lebensbedrohlich sein.
- Das Differenzierungssyndrom ist bei AML-Patienten bis zu 46 Tage nach Therapiebeginn aufgetreten.

Suchen Sie sofort ärztliche Hilfe auf, wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome des Differenzierungssyndroms auftritt:

- Fieber
- Husten
- Atemprobleme
- Hautausschlag
- verringerte Harnausscheidung
- Schwindel oder Benommenheit
- rapide Gewichtszunahme
- Anschwellen Ihrer Arme oder Beine

Für weitere Informationen bitte die Packungsbeilage von Tibsovo beachten.

Informationen für Angehörige von Gesundheitsberufen

- Bei Patienten, die mit Tibsovo behandelt wurden, trat ein Differenzierungssyndrom auf, das bei Nichtbehandlung lebensbedrohlich oder tödlich sein kann.

- Das Differenzierungssyndrom trat bei Patienten mit AML bis zu 46 Tage nach Behandlungsbeginn auf.
- Das Differenzierungssyndrom geht mit einer raschen Proliferation und Differenzierung der myeloischen Zellen einher.
Zu den Symptomen gehören:
nichtinfektiöse Leukozytose, peripheres Ödem, Pyrexie, Dyspnoe, Pleuraerguss, Hypotonie, Hypoxie, Lungenödem, Pneumonie, Perikarderguss, Hautausschlag, Hyperhydratation, Tumorlysesyndrom und ein erhöhter Kreatininwert.
- Bei Verdacht auf ein Differenzierungssyndrom sind bis zum Abklingen der Symptome und für mindestens 3 Tage systemische Kortikosteroide zu verabreichen und eine hämodynamische Überwachung einzuleiten.

Für weitere Informationen bitte die Fachinformation von Tibsovo beachten.

Bitte füllen Sie diesen Abschnitt aus

Name der Patientin/des Patienten: _____

Geburtsdatum: _____

Beginn der Tibsovo-Behandlung und Dosierung: _____

Notfall-Kontakt des verordnenden Arztes/des Krankenhauses: _____

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Tibsovo 250 mg Filmtabletten Ivosidenib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Tibsovo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Tibsovo beachten?
3. Wie ist Tibsovo einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tibsovo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Tibsovo und wofür wird es angewendet?

Was ist Tibsovo

Tibsovo enthält den Wirkstoff Ivosidenib. Es ist ein Arzneimittel zur Behandlung von verschiedenen Krebsarten, die eine mutierte (veränderte) Form eines Gens enthalten, welches für die Entstehung eines Proteins namens IDH-1 verantwortlich ist. IDH-1 spielt eine wichtige Rolle bei der Energiegewinnung für die Zellen. Wenn das IDH-1-Gen mutiert ist, wird das IDH-1 Protein verändert und funktioniert nicht mehr richtig; dies führt zu Veränderungen in den Zellen, was dann zur Entwicklung von Krebs führen kann. Tibsovo blockiert die mutierte Form des IDH-1-Proteins und hilft dabei, das Wachstum von Krebszellen zu verlangsamen bzw. zu stoppen.

Wofür wird Tibsovo angewendet

Tibsovo wird verwendet zur Behandlung von Erwachsenen mit:

- Akuter Myeloischer Leukämie (AML). Bei Anwendung für AML-Patienten wird Tibsovo in Kombination mit einem anderen Medikament zur Krebsbehandlung, welches „Azacitidin“ genannt wird, verabreicht.
- Gallengangkrebs (auch bekannt als „Cholangiokarzinom“). Tibsovo wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Patienten, deren Gallengangkrebs sich auf andere Teile des Körpers ausgebreitet hat und die mit mindestens einer vorherigen Therapie behandelt wurden.

Tibsovo wird nur bei Patienten angewendet, deren AML bzw. Gallengangkrebs eine Veränderung (Mutation) des IDH-1-Proteins aufweist.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Tibsovo beachten?

Ihr Arzt wird einen Test durchführen, um zu untersuchen, ob bei Ihnen eine Mutation des IDH-1-Proteins vorliegt. Danach wird er entscheiden, ob dieses Arzneimittel die richtige Behandlung für Sie ist.

Tibsovo darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen **Ivosidenib** oder einen der in Abschnitt 6. genannten **sonstigen Bestandteile** dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie bereits eines der folgenden Arzneimittel einnehmen: Dabigatran (ein Arzneimittel, das die Bildung von Blutgerinnseln verhindert), Johanniskraut (ein pflanzliches Arzneimittel, das zur Behandlung von Depressionen und Angst eingesetzt wird), Rifampicin (ein Arzneimittel, das zur Behandlung bakterieller Infektionen eingesetzt wird) oder bestimmte Arzneimittel, die verwendet werden, um Epilepsie zu behandeln (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin).
- wenn Sie einen angeborenen Herzfehler, „kongenitales langes QTc-Syndrom“ genannt, haben.
- wenn es in Ihrer Familie plötzlichen Tod oder abnormalen oder unregelmäßigen Herzschlag der Herzkammern gibt oder gegeben hat.
- wenn Sie eine schwere Abnormalität der elektrischen Aktivität des Herzens haben, die den Herzrhythmus beeinträchtigt, eine sogenannte „QTc-Verlängerung“.

Nehmen Sie Tibsovo nicht ein, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Differenzierungssyndrom bei Patienten mit AML:

Tibsovo kann eine schwerwiegende Erkrankung bei Patienten mit AML verursachen, die **Differenzierungssyndrom** genannt wird. Diese Erkrankung betrifft Ihre Blutzellen und kann unbehandelt lebensbedrohlich sein.

Suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn bei Ihnen nach der Einnahme von Tibsovo eines der folgenden Symptome auftritt:

- Fieber
- Husten
- Atemprobleme
- Hautausschlag
- verringerte Harnausscheidung
- Schwindel oder Benommenheit
- rapide Gewichtszunahme
- Anschwellen Ihrer Arme oder Beine

Dies können Symptome des Differenzierungssyndroms sein.

Die Packung enthält eine Patientenkarte zur sicheren Anwendung, die Sie immer bei sich tragen müssen. Sie enthält wichtige Informationen für Sie und Ihr medizinisches Fachpersonal darüber, was zu tun ist, wenn bei Ihnen eines der Symptome des Differenzierungssyndroms auftritt (siehe Abschnitt 4).

Verlängerung des QTc-Intervalls:

Tibsovo kann eine schwerwiegende Erkrankung verursachen, die als **QTc-Intervall-Verlängerung** bekannt ist und zu unregelmäßigem Herzschlag und lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen führen kann (abnorme elektrische Aktivität des Herzens, die den Herzrhythmus beeinflusst).

Ihr Arzt muss die elektrische Aktivität Ihres Herzens vor und während der Behandlung mit Tibsovo überprüfen (siehe Abschnitt „Regelmäßige Tests“).

Suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie sich schwindlig oder benommen fühlen, wenn Sie Herzklopfen haben oder Sie das Gefühl haben, ohnmächtig zu werden, nachdem Sie Tibsovo eingenommen haben (siehe auch Abschnitt 4).

Während der Behandlung müssen Sie Ihre Ärzte darüber informieren, dass Sie Tibsovo einnehmen, bevor Sie mit einer anderen neuen Therapie beginnen, da dies das Risiko für abnormale Herzrhythmen erhöhen könnte.

Wenn bei Ihnen eine der oben genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt, wird Ihr Arzt Ihnen möglicherweise andere Arzneimittel verschreiben, um diese zu behandeln. Ihr Arzt könnte Ihnen auch mitteilen, dass Sie Tibsovo für eine Weile absetzen oder die Therapie ganz abbrechen sollen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, **bevor Sie Tibsovo einnehmen**, wenn

- Sie **Herzprobleme** oder **Probleme mit abnormalen Elektrolytwerten** (z. B. Natrium, Kalium, Kalzium oder Magnesium) haben;
- Sie **bestimmte Arzneimittel einnehmen, die das Herz beeinflussen können** (z. B. sogenannte Antiarrhythmika, die verwendet werden, um unregelmäßigen Herzschlag zu verhindern, einige Antibiotika, einige Antimykotika und Arzneimittel, die verwendet werden, um Übelkeit und Erbrechen zu behandeln – siehe „Einnahme von Tibsovo zusammen mit anderen Arzneimitteln“);
- Sie Nierenprobleme haben;
- Sie Leberprobleme haben.

Regelmäßige Tests

Vor und während der Behandlung mit Tibsovo wird Ihr Arzt Sie engmaschig überwachen. Sie werden regelmäßigen Elektrokardiogramm-Kontrollen (EKG, eine Aufnahme der elektrischen Aktivität Ihres Herzens) unterzogen werden, um Ihren Herzschlag zu überwachen. Es wird bei Ihnen vor Beginn der Behandlung mit Tibsovo, in den ersten 3 Behandlungswochen einmal wöchentlich und danach monatlich ein EKG erstellt werden. Zusätzlich könnte Ihr Arzt weitere EKGs anordnen. Wenn Sie mit einer Therapie bestimmter Arzneimittel beginnen, die Ihr Herz beeinflussen könnten, wird bei Ihnen, wenn notwendig, vor Beginn und während der Behandlung mit dem neuen Arzneimittel ein EKG erstellt werden.

Vor der Behandlung mit Tibsovo und in regelmäßigen Abständen danach werden bei Ihnen außerdem Blutkontrollen durchgeführt werden.

Wenn notwendig könnte Ihr Arzt die Dosis von Tibsovo reduzieren, die Behandlung zwischenzeitlich unterbrechen oder auch ganz abbrechen.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren **nicht** gegeben werden, da es keine Daten zur Verwendung in dieser Altersgruppe gibt.

Einnahme von Tibsovo zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Diese könnten die Wirkung von Tibsovo verringern oder das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen. Tibsovo könnte andererseits auch die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen.

Ganz besonders wichtig ist es, **Ihren Arzt** darüber zu **informieren**, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, sodass Ihr Arzt darüber entscheiden kann, ob Ihre Therapie geändert werden muss:

- **Antibiotika** zur Behandlung bakterieller Infektionen (z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Benzylpenicillin, Ciprofloxacin, Levofloxacin);
- **Warfarin** (verwendet, um Blutgerinnsel zu vermeiden);

- **Arzneimittel gegen Pilzinfektionen** (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol, Isavuconazol, Posakonazol, Vorikonazol);
- **Arzneimittel, die Ihren Herzschlag beeinflussen**, auch bekannt als Antiarrhythmika (z. B. Diltiazem, Verapamil, Quinidin);
- **Arzneimittel, die verwendet werden, um Übelkeit und Erbrechen zu behandeln**, auch bekannt als Antiemetika (z. B. Aprepitant, Ondansetron, Tropisetron, Granisetron);
- **Arzneimittel, die nach einer Organtransplantation verwendet werden**, auch bekannt als Immunsuppressiva (z. B. Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus);
- **Arzneimittel gegen eine HIV-Infektion** (z. B. Raltegravir, Ritonavir, Atazanavir);
- **Alfentanil** (verwendet für die Narkose bei Operationen);
- **Fentanyl** (verwendet bei starken Schmerzen);
- **Pimozid** (verwendet bei Schizophrenie);
- **Arzneimittel gegen Krebs** (z. B. Cyclophosphamid, Ifosfamid, Paclitaxel);
- **Methadon** (verwendet bei Morphin- oder Heroinabhängigkeit oder gegen starke Schmerzen);
- **Arzneimittel gegen Typ-2-Diabetes** (z. B. Pioglitazon, Repaglinid);
- **Omeprazol** (verwendet gegen Magengeschwüre und Saurereflux);
- **Furosemid** (verwendet gegen Flüssigkeitsansammlungen, auch bekannt als Ödeme);
- **Arzneimittel gegen hohe Cholesterinspiegel**, auch bekannt als Statine (z. B. Atorvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin);
- **Lamotrigin** (verwendet bei Epilepsie).

Einnahme von Tibsovo zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Essen Sie **keine** Grapefruits und trinken Sie **keinen** Grapefruitsaft während der Behandlung mit Tibsovo, da dies die Wirkung dieses Arzneimittels beeinflussen kann.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Schwangerschaft

Tibsovo darf nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden, da es dem ungeborenen Kind schaden kann. Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Behandlungsbeginn einen Schwangerschaftstest machen und es vermeiden, während der Therapie schwanger zu werden.

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie während der Behandlung mit Tibsovo schwanger werden.

Empfängnisverhütung

Tibsovo darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden, da es das ungeborene Kind schädigen kann. Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung verwenden, um eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Tibsovo und für mindestens 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis von Tibsovo zu vermeiden.

Tibsovo könnte die Wirkung von hormonalen Kontrazeptiva vermindern. Wenn Sie oder Ihr Partner eine hormonale Empfängnisverhütung verwenden (z. B. Anti-Baby-Pille, kontrazeptive Pflaster oder Implantate), müssen Sie **zusätzlich eine mechanische Methode** (Barriere-Methode, wie z. B. Kondome oder Diaphragma) verwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal über die richtige Methode der Empfängnisverhütung für Sie.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tibsovo in die Muttermilch übergeht. Sie **dürfen** während der Behandlung mit Tibsovo und für mindestens 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis von Tibsovo **nicht** stillen.

Fortpflanzungsfähigkeit

Es ist nicht bekannt, ob Tibsovo die Fortpflanzungsfähigkeit beeinflusst. Wenn Sie über die Auswirkungen einer Einnahme von Tibsovo auf Ihre Fortpflanzungsfähigkeit besorgt sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel hat nur geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn Sie sich nach der Einnahme von Tibsovo unwohl fühlen, fahren Sie nicht mit dem Auto und bedienen Sie keine Maschinen.

Tibsovo enthält Lactose und Natrium

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Tibsovo einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt **2 Tabletten** (500 mg Ivosidenib) einmal täglich; die Einnahme sollte jedes Mal ungefähr **zur selben Tageszeit erfolgen**.

Ihr Arzt könnte Ihnen auch **1 Tablette** (250 mg Ivosidenib) verschreiben, wenn **Sie andere Arzneimittel einnehmen** oder um **die Verträglichkeit hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen zu verbessern**.

- Nehmen Sie die Tabletten **ohne Nahrung** ein. Essen Sie **2 Stunden vor** bis **1 Stunde nach** der Einnahme der Tabletten nichts mehr.
- Schlucken Sie die Tabletten als Ganzes mit Wasser.
- Schlucken Sie **nicht das Trockenmittel** im Behälter. Das Trockenmittel hilft dabei, die Tabletten vor Feuchtigkeit zu schützen (siehe Abschnitt 5 und Abschnitt 6).
- Wenn Sie sich nach Einnahme der üblichen Dosis übergeben müssen, nehmen Sie **keine zusätzlichen Tabletten** ein. Nehmen Sie die nächste Dosis am nächsten Tag wie gewohnt ein.

Wenn Sie eine größere Menge von Tibsovo eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich mehr Tabletten von Tibsovo eingenommen haben, als Ihr Arzt Ihnen verschrieben hat, **suchen Sie sofort ärztliche Hilfe auf** und nehmen Sie das Arzneimittelbehältnis mit.

Wenn Sie die Einnahme von Tibsovo vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis versäumt haben oder nicht zur üblichen Zeit eingenommen haben, holen Sie die Einnahme so rasch wie möglich nach, außer die nächste Dosis ist innerhalb der nächsten 12 Stunden fällig. Nehmen Sie **nicht 2 Dosen innerhalb von 12 Stunden** ein. Nehmen Sie die nächste Dosis wie gewohnt am nächsten Tag ein.

Wie lange sollten Sie Tibsovo einnehmen?

Sie sollten das Arzneimittel so lange einnehmen, bis Ihnen Ihr Arzt sagt, dass Sie es absetzen sollen. Beenden Sie die Einnahme nicht ohne zuerst mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Suchen Sie sofort ärztliche Hilfe auf, wenn bei Ihnen eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt. Die unten aufgeführten Symptome können auf ernste Erkrankungen zurückzuführen sein, die als Differenzierungssyndrom oder QTc-Intervall-Verlängerung bekannt sind und beide lebensbedrohlich sein können:

Differenzierungssyndrom bei Patienten mit AML

Kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome auftritt:

- Fieber
- Husten
- Atemprobleme
- Hautausschlag
- verringerte Harnausscheidung
- Schwindel oder Benommenheit
- rapide Gewichtszunahme
- Anschwellen Ihrer Arme oder Beine

Einige oder alle dieser Symptome können Anzeichen einer Erkrankung namens Differenzierungssyndrom sein (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen). Ein Differenzierungssyndrom trat bei Patienten mit AML bis zu 46 Tage nach Therapiebeginn mit Tibsovo auf.

Herzrhythmusstörungen (QTc-Intervall-Verlängerung)

Kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn sich Ihr Herzschlag verändert oder wenn Sie sich schwindlig oder benommen fühlen, oder Sie das Gefühl haben, ohnmächtig zu werden. Dies können Anzeichen für ein Herzproblem namens QT-Verlängerung sein (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen).

Andere Nebenwirkungen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Für Patienten mit AML

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Erbrechen
- Neutropenie (niedrige Anzahl an Neutrophilen, eine Art der weißen Blutkörperchen, die Infektionen abwehren)
- Thrombozytopenie (niedrige Anzahl an Blutplättchen, was zu Blutungen und blauen Flecken führen kann)
- Leukozytose (hohe Anzahl an weißen Blutkörperchen)
- Schlaflosigkeit (Schlafschwierigkeiten)
- Schmerzen in den Extremitäten, Gelenkschmerzen
- Kopfschmerzen
- Schwindel

- Rückenschmerzen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schmerzen im Mund oder Hals
- Periphere Neuropathie (Nervenschaden in den Armen und Beinen, der Schmerzen, Taubheit, Brennen oder Kribbeln verursachen kann)
- Leukopenie (niedrige Anzahl an weißen Blutkörperchen)

Für Patienten mit Gallengangkrebs

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Ermüdung
- Übelkeit
- Bauchschmerzen
- Durchfall
- Verminderter Appetit
- Aszites (Flüssigkeitsansammlung im Bauchraum)
- Erbrechen
- Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen)
- Kopfschmerzen
- Veränderungen in Leberfunktionstests (Aspartat-Aminotransferase erhöht)
- Periphere Neuropathie (Nervenschaden in den Armen und Beinen, der Schmerzen, Taubheit, Brennen oder Kribbeln verursachen kann)
- Ausschlag
- Bilirubin im Blut (ein Abbauprodukt der roten Blutkörperchen) erhöht, was zu einer Gelbfärbung von Haut und Augen führen kann.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen
- Verminderte Anzahl an Blutplättchen
- Veränderungen in Leberfunktionstests (Alanin-Aminotransferase erhöht)
- Stürze
- Hyperbilirubinämie (hohe Bilirubinspiegel im Blut)
- Cholestatische Gelbsucht (Ansammlung von Galle, die zu einer Gelbfärbung der Haut oder Augen führt).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Tibsovo aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett des Behältnisses oder auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Das Trockenmittel in der Flasche belassen (siehe Abschnitt 6).

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Tibsovo enthält

- Der Wirkstoff ist Ivosidenib. Jede Tablette enthält 250 mg Ivosidenib.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Hypromelloseazetatsuccinat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Natriumdodecylsulfat (E487), Hypromellose, Titandioxid (E171), Lactose-Monohydrat, Triacetin und Indigokarmin-Aluminiumlack (E132) (siehe Abschnitt 2 „Tibsovo enthält Lactose und Natrium“).

Wie Tibsovo aussieht und Inhalt der Packung

- Die Filmtabletten sind blau, oval und haben auf der einen Seite „IVO“ und auf der anderen Seite „250“ aufgedruckt.
- Tibsovo ist in Plastikflaschen zu je 60 Filmtabletten erhältlich. Jede Plastikflasche beinhaltet ein Trockenmittel. Die Flaschen sind in Faltschachteln verpackt. Jede Faltschachtel enthält eine Flasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Frankreich

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Malta

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

Deutschland

Nederland

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

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 (0) 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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.