

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tibsovo 250 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg ivosidenib.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat lactosemonohydraat overeenkomend met 9,5 mg lactose (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Blauwe, ovale filmomhulde tabletten van ongeveer 18 mm lang met 'IVO' aan de ene zijde en '250' aan de andere zijde gedrukt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tibsovo in combinatie met azacitidine is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde acute myeloïde leukemie (AML) met een R132-mutatie in isocitraatdehydrogenase-1 (IDH1), die niet in aanmerking komen voor standaard inductiechemotherapie (zie rubriek 5.1).

Monotherapie met Tibsovo is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd cholangiocarcinoom met een R132-mutatie in IDH1 die eerder zijn behandeld met minstens één eerdere lijn van systemische therapie (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden ingesteld onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

Alvorens Tibsovo te gebruiken, moeten patiënten een R132-mutatie in IDH1 hebben die bevestigd is met een passende diagnostische test.

Dosering

Acute myeloïde leukemie

De aanbevolen dosering is 500 mg ivosidenib (2 x 250 mg tabletten) oraal eenmaal daags.

Ivosidenib dient te worden gestart op dag 1 van cyclus 1 in combinatie met azacitidine 75 mg/m² lichaamsoppervlak, intraveneus of subcutaan, eenmaal daags op dag 1-7 van elke cyclus van 28 dagen. De eerste behandelingscyclus van azacitidine dient in 100% van de dosis te worden gegeven. Het wordt aanbevolen om patiënten gedurende minimaal 6 cycli te behandelen. Raadpleeg voor de dosering en wijze van toediening van azacitidine de volledige productinformatie voor azacitidine.

De behandeling dient te worden voortgezet tot ziekteprogressie of tot de patiënt de behandeling niet meer verdraagt.

Cholangiocarcinoom

De aanbevolen dosis is 500 mg ivosidenib (2 x 250 mg tabletten) eenmaal daags oraal ingenomen.

De behandeling dient te worden voortgezet tot ziekteprogressie of tot de patiënt de behandeling niet meer verdraagt.

Gemiste of uitgestelde dosis

Als een dosis wordt gemist of niet op het gebruikelijke tijdstip wordt ingenomen, dienen de tabletten zo snel mogelijk binnen 12 uur na de gemiste dosis te worden ingenomen. Twee doses mogen niet binnen 12 uur worden ingenomen. De tabletten moeten op het gebruikelijke tijdstip op de volgende dag worden ingenomen.

Als er een dosis wordt uitgebraakt, mogen er geen vervangende tabletten worden ingenomen. De tabletten moeten op het gebruikelijke tijdstip op de volgende dag worden ingenomen.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voorafgaand aan toediening en controle

Voorafgaand aan het instellen van de behandeling moet er een electrocardiogram (ECG) worden gemaakt. Voorafgaand aan het instellen van de behandeling dient het voor hartslag gecorrigeerde QT-interval (QTc) korter te zijn dan 450 ms en indien er sprake is van een abnormaal QT-interval dienen zorgverleners de baten/risicoverhouding van het instellen van ivosidenib grondig opnieuw te beoordelen. Indien de verlenging van het QTc-interval tussen 480 ms en 500 ms is, dient de behandeling met ivosidenib tot uitzonderlijke gevallen beperkt te blijven en gepaard te gaan met nauwlettende controle.

Er dient een ECG te worden gemaakt vóór het instellen van de behandeling, minstens wekelijks in de eerste 3 weken van behandeling en daarna maandelijks indien het QTc-interval \leq 480 ms blijft. Afwijkingen in het QTc-interval dienen direct te worden behandeld (zie tabel 1 en rubriek 4.4). Bij symptomen die daarop wijzen, dient een ECG te worden gemaakt indien klinisch noodzakelijk.

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen of van matige of krachtige CYP3A4-remmers kan het risico van verlenging van het QTc-interval verhogen en dienen waar mogelijk te worden vermeden tijdens behandeling met Tibsovo. Indien het gebruik van een geschikt alternatief niet mogelijk is, dienen patiënten met voorzichtigheid te worden behandeld en nauwlettend te worden gecontroleerd op verlenging van het QTc-interval. Voorafgaand aan gelijktijdige toediening dient er een ECG te worden gemaakt en dient de patiënt gedurende minstens 3 weken wekelijks te worden gecontroleerd en daarna indien klinisch noodzakelijk (zie hieronder en rubriek 4.4, 4.5 en 4.8).

Volledig bloedbeeld en bloedchemie dienen te worden beoordeeld voorafgaand aan het instellen van Tibsovo, minstens eens per week gedurende de eerste maand van behandeling, eens in de twee weken gedurende de tweede maand en indien klinisch noodzakelijk bij elk medisch bezoek voor de duur van de therapie.

Dosisaanpassing voor gelijktijdige toediening van matige of krachtige CYP3A4-remmers

Indien het gebruik van matige of krachtige CYP3A4-remmers niet kan worden vermeden, dient de aanbevolen dosis ivosidenib te worden verlaagd naar 250 mg (1 x 250 mg tablet) eenmaal daags. Indien er met de matige of krachtige CYP3A4-remmer wordt gestopt, dient de dosis ivosidenib na minstens 5 halfwaardetijden van de CYP3A4-remmer te worden verhoogd naar 500 mg (zie boven en rubriek 4.4 en 4.5).

Dosisaanpassing en behandelingsaanbevelingen voor bijwerkingen

Tabel 1 - Aanbevolen dosisaanpassingen voor bijwerkingen

Bijwerking	Aanbevolen actie
Differentiatiesyndroom (zie rubriek 4.4 en 4.8)	<ul style="list-style-type: none">• Dien minimaal 3 dagen systemische corticosteroiden toe indien er differentiatiesyndroom wordt vermoed en bouw pas af na het verdwijnen van de symptomen. Voortijdige stopzetting kan leiden tot terugkeer van symptomen.• Start hemodynamische controle tot de symptomen zijn verdwenen en gedurende minimaal 3 dagen.• Onderbreek de behandeling met Tibsovo indien hevige klachten/verschijnselen langer dan 48 uur na het instellen van systemische corticosteroiden aanhouden.• Hervat de behandeling met 500 mg ivosidenib eenmaal daags wanneer klachten/verschijnselen matig of minder zijn en bij verbetering van de klinische toestand.
Leukocytose (aantal witte bloedcellen > 25 x 10 ⁹ /l of een absolute toename in totaal aantal witte bloedcellen > 15 x 10 ⁹ /l vanaf baseline, zie rubriek 4.4 en 4.8)	<ul style="list-style-type: none">• Stel behandeling in met hydroxycarbamide volgens zorgstandaarden van de instelling en leukaferese indien klinisch noodzakelijk.• Bouw hydroxycarbamide pas af nadat de leukocytose is verbeterd of verdwenen. Voortijdige stopzetting kan leiden tot terugkeer.• Onderbreek de behandeling met Tibsovo indien de leukocytose na het instellen van hydroxycarbamide niet is verbeterd.• Hervat de behandeling met 500 mg ivosidenib eenmaal daags wanneer de leukocytose is verdwenen.
Verlenging van QTc-interval > 480 tot 500 ms (graad 2, zie rubriek 4.4, 4.5 en 4.8)	<ul style="list-style-type: none">• Controleer elektrolytenspiegels en supplementeer indien klinisch noodzakelijk.• Beoordeel gelijktijdige geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen (zie rubriek 4.5) en pas de dosis ervan aan.• Onderbreek de behandeling met Tibsovo tot het QTc-interval terugkeert tot ≤ 480 ms.• Hervat de behandeling met 500 mg ivosidenib eenmaal daags nadat het QTc-interval is teruggekeerd tot ≤ 480 ms.• Controleer ECG's minstens wekelijks gedurende 3 weken en indien klinisch noodzakelijk na terugkeer van het QTc-interval tot ≤ 480 ms.

Tabel 1 - Aanbevolen dosisaanpassingen voor bijwerkingen

Bijwerking	Aanbevolen actie
Verlenging van QTc-interval > 500 ms (graad 3, zie rubriek 4.4, 4.5 en 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Controleer elektrolytenspiegels en supplementeer indien klinisch noodzakelijk. • Beoordeel gelijktijdige geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen (zie rubriek 4.5) en pas de dosis ervan aan. • Onderbreek de behandeling met Tibsovo en controleer het ECG elke 24 uur tot het QTc-interval is teruggekeerd tot binnen 30 ms van de baseline of ≤ 480 ms. • Overweeg in het geval van verlenging van het QTc-interval > 550 ms naast de reeds geplande onderbreking van ivosidenib de patiënt onder continue electrocardiografische bewaking te plaatsen tot het QTc terugkeert tot waarden < 500 ms. • Hervat de behandeling met 250 mg ivosidenib eenmaal daags nadat het QTc-interval is teruggekeerd tot binnen 30 ms van de baseline of tot ≤ 480 ms. • Controleer ECG's minstens wekelijks gedurende 3 weken en indien klinisch noodzakelijk na terugkeer van het QTc-interval tot binnen 30 ms van de baseline of ≤ 480 ms. • Als er een andere etiologie voor verlenging van het QTc-interval wordt vastgesteld, kan de dosis worden verhoogd tot 500 mg ivosidenib eenmaal daags.
Verlenging van QTc-interval met klachten/verschijnselen van levensbedreigende ventriculaire aritmie (graad 4, zie rubriek 4.4, 4.5 en 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Staak de behandeling permanent.
Andere bijwerkingen van graad 3 of hoger	<ul style="list-style-type: none"> • Onderbreek de behandeling met Tibsovo tot de toxiciteit is verminderd tot graad 1 of lager, of baseline, en hervat daarna met 500 mg dagelijks (toxiciteit van graad 3) of 250 mg dagelijks (toxiciteit van graad 4). • Indien toxiciteit van graad 3 terugkeert (een tweede keer), verlaag de dosis Tibsovo dan tot 250 mg dagelijks tot de toxiciteit is verdwenen en hervat daarna met 500 mg dagelijks. • Indien toxiciteit van graad 3 terugkeert (een derde keer) of toxiciteit van graad 4 terugkeert, staak dan de behandeling met Tibsovo.

Graad 1 is licht, graad 2 is matig, graad 3 is ernstig, graad 4 is levensbedreigend.

Speciale populaties

Ouderen

Voor oudere patiënten (≥ 65 jaar) is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 4.8 en 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten van 85 jaar of ouder.

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een lichte (eGFR ≥ 60 tot < 90 ml/min/1,73 m²) of matige (eGFR ≥ 30 tot < 60 ml/min/1,73 m²) nierfunctiestoornis. Er is geen doseringsadvies vastgesteld voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²). Voorzichtigheid is geboden wanneer Tibsovo wordt gebruikt bij patiënten met een ernstige

nierfunctiestoornis en deze patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A). Er is geen doseringsadvies vastgesteld voor patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klassen B of C). Voorzichtigheid is geboden wanneer Tibsovo wordt gebruikt bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis en deze patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Tibsovo bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Tibsovo is voor oraal gebruik.

De tabletten worden eenmaal daags elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip ingenomen. Patiënten mogen 2 uur voor tot en met 1 uur na het innemen van de tabletten niets eten (zie rubriek 5.2). De tabletten moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt.

Patiënten dienen het advies te krijgen om grapefruit (pompelmoes) en grapefruitsap (pompelmoessap) tijdens de behandeling te vermijden (zie rubriek 4.5). Patiënten dienen ook het advies te krijgen om het silicagel-droogmiddel in de tabletflles niet in te slikken (zie rubriek 6.5).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-inductoren of dabigatran (zie rubriek 4.5).

Congenitaal lang-QT-syndroom.

Familievoorgeschiedenis van plotseling overlijden of polymorfe ventriculaire aritmie.

QT/QTc-interval > 500 ms, ongeacht de correctiemethode (zie rubriek 4.2 en 4.4)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Differentiatiesyndroom bij patiënten met acute myeloïde leukemie

Differentiatiesyndroom is gemeld na behandeling met ivosidenib (zie rubriek 4.8). Differentiatiesyndroom kan levensbedreigend of fataal zijn indien het niet wordt behandeld (zie hieronder en rubriek 4.2). Differentiatiesyndroom is geassocieerd met snelle proliferatie en differentiatie van myeloïde cellen. Symptomen zijn onder meer: niet-infectieuze leukocytose, perifeer oedeem, pyrexie, dyspneu, pleurale effusie, hypotensie, hypoxie, longoedeem, pneumonitis, pericardiale effusie, rash, vochttopstapeling, tumorlyssyndroom en creatinine verhoogd. Patiënten moeten geïnformeerd worden over klachten en verschijnselen van differentiatiesyndroom, het advies krijgen onmiddellijk contact op te nemen met hun arts indien deze zich voordoen en geïnformeerd worden over de noodzaak om de patiëntenwaarschuwingskaart altijd bij zich te dragen.

Indien er differentiatiesyndroom wordt vermoed, dien dan systemische corticosteroïden toe en stel hemodynamische controle in tot de symptomen zijn verdwenen en gedurende minimaal 3 dagen.

Indien er leukocytose wordt waargenomen, stel behandeling in met hydroxycarbamide volgens zorgstandaarden van de instelling en leukaferese indien klinisch noodzakelijk (zie rubriek 4.5).

Bouw corticosteroiden en hydroxycarbamide pas af na verdwijning van de symptomen. Symptomen van differentiatiesyndroom kunnen terugkeren bij voortijdige beëindiging van de behandeling met corticosteroïde en/of hydroxycarbamide. Onderbreek de behandeling met Tibsovo indien ernstige klachten en verschijnselen langer dan 48 uur aanhouden na instellen van systemische corticosteroiden en hervat de behandeling met 500 mg ivosidenib eenmaal daags wanneer klachten en verschijnselen matig of minder zijn en bij verbetering van de klinische toestand van de patiënt.

Verlenging van het QTc-interval

Verlenging van het QTc-interval is gemeld na behandeling met ivosidenib (zie rubriek 4.8). Vóór het instellen van de behandeling moet er in de eerste 3 weken van behandeling minstens wekelijks een ECG worden gemaakt en daarna maandelijks indien het QTc-interval ≤ 480 ms blijft (zie rubriek 4.2). Afwijkingen in het QTc-interval dienen direct te worden behandeld (zie rubriek 4.2). Bij symptomen die daarop wijzen, dient een ECG te worden gemaakt indien klinisch noodzakelijk. In het geval van hevig braken en/of diarree moeten elektrolytafwijkingen in het serum, in het bijzonder hypokaliëmie en magnesium, beoordeeld worden.

Patiënten dienen geïnformeerd te worden over het risico van QT-verlenging, de klachten en verschijnselen ervan (palpatie, duizeligheid, syncope of zelfs hartstilstand) en dienen het advies te krijgen onmiddellijk contact op te nemen met hun arts indien deze zich voordoen.

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen of van matige of krachtige CYP3A4-remmers kan het risico van verlenging van het QTc-interval verhogen en dienen waar mogelijk te worden vermeden tijdens behandeling met Tibsovo. Indien het gebruik van een geschikt alternatief niet mogelijk is, dienen patiënten met voorzichtigheid te worden behandeld en nauwlettend te worden gecontroleerd op verlenging van het QTc-interval. Voorafgaand aan gelijktijdige toediening dient er een ECG te worden gemaakt en dient de patiënt gedurende minstens 3 weken wekelijks te worden gecontroleerd en daarna indien klinisch noodzakelijk. Indien het gebruik van matige of krachtige CYP3A4-remmers niet kan worden vermeden, dient de aanbevolen dosis ivosidenib te worden verlaagd naar 250 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Indien toediening van furosemide (een OAT3-substraat) klinisch noodzakelijk is voor de behandeling van klachten en verschijnselen van differentiatiesyndroom, dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op verstoringen in de elektrolytenbalans en verlenging van het QTc-interval.

Patiënten met congestief hartfalen of elektrolytenafwijkingen dienen tijdens de behandeling met ivosidenib nauwlettend te worden gecontroleerd, met periodieke controle van ECG's en elektrolyten.

De behandeling met Tibsovo dient permanent te worden gestaakt indien patiënten verlenging van het QTc-interval met klachten of verschijnselen van levensbedreigende aritmie ontwikkelen (zie rubriek 4.2).

Ivosidenib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met albuminespiegels lager dan het normale bereik of bij patiënten met ondergewicht.

Ernstige nierfunctiestoornis

De veiligheid en werkzaamheid van ivosidenib zijn niet vastgesteld bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²). Voorzichtigheid is geboden wanneer Tibsovo wordt gebruikt bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en deze patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

De veiligheid en werkzaamheid van ivosidenib zijn niet vastgesteld bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klassen B en C). Voorzichtigheid is geboden wanneer

Tibsovo wordt gebruikt bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis en deze patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Tibsovo dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A) (zie rubriek 4.8).

CYP3A4-substraten

Ivosidenib induceert CYP3A4 en kan daarom de systemische blootstelling aan CYP3A4-substraten verlagen. Patiënten dienen te worden gecontroleerd op verlies van werkzaamheid tegen schimmels indien het gebruik van itraconazol of ketoconazol niet kan worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen voorafgaand aan de behandeling met Tibsovo een zwangerschapstest te ondergaan en dienen te vermijden om zwanger te worden tijdens de behandeling (zie rubriek 4.6).

Vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken gedurende de behandeling met Tibsovo en gedurende ten minste 1 maand na de laatste dosis.

Ivosidenib kan de systemische concentraties van hormonale anticonceptiemiddelen verlagen en daarom wordt gelijktijdig gebruik van een barrièremethode als anticonceptie aanbevolen (zie rubriek 4.5 en 4.6).

Lactose-intolerantie

Tibsovo bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel te vermijden.

Natriumgehalte

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op ivosidenib

Krachtige CYP3A4-inductoren

Ivosidenib is een CYP3A4-substraat. Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-inductoren (bijv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifampicine, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)) zal naar verwachting de plasmaconcentraties van ivosidenib verlagen en is gecontra-indiceerd tijdens de behandeling met Tibsovo (zie rubriek 4.3). Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd naar de farmacokinetiek van ivosidenib in de aanwezigheid van een CYP3A4-inductor.

Matige of krachtige CYP3A4-remmers

Bij gezonde proefpersonen leidde de toediening van een enkelvoudige dosis van 250 mg ivosidenib en 200 mg itraconazol eenmaal daags gedurende 18 dagen tot een verhoging van de AUC van ivosidenib met 169% (90%-BI: 145; 195) zonder verandering in de C_{max} . Gelijktijdige toediening van matige of krachtige CYP3A4-remmers leidde tot verhoogde plasmaconcentraties van ivosidenib. Dit kan het risico van verlenging van het QTc-interval verhogen en daarom dienen geschikte alternatieven die geen matige of krachtige CYP3A4-remmers zijn tijdens de behandeling met Tibsovo waar mogelijk te worden overwogen. Indien het gebruik van een geschikt alternatief niet mogelijk is, dienen patiënten

met voorzichtigheid te worden behandeld en nauwlettend te worden gecontroleerd op verlenging van het QTc-interval. Indien het gebruik van matige of krachtige CYP3A4-remmers niet kan worden vermeden, dient de aanbevolen dosis ivosidenib te worden verlaagd naar 250 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.2 en 4.4).

- Matige CYP3A4-remmers zijn onder meer: aprepitant, ciclosporine, diltiazem, erytromycine, fluconazol, grapefruit (pompelmoes) en grapefruitsap (pompelmoessap), isavuconazol, verapamil.
- Krachtige CYP3A4-remmers zijn onder meer: claritromycine, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, ritonavir, voriconazol.

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen (bijv. anti-aritmica, fluorochinolonen, 5-HT₃-receptorantagonisten, triazol-antischimmelmiddelen), kunnen het risico van verlenging van het QTc-interval verhogen en dienen waar mogelijk te worden vermeden tijdens behandeling met Tibsovo. Indien het gebruik van een geschikt alternatief niet mogelijk is, dienen patiënten met voorzichtigheid te worden behandeld en nauwlettend te worden gecontroleerd op verlenging van het QTc-interval (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Effect van ivosidenib op andere geneesmiddelen

Interacties met transporteiwitten

Ivosidenib remt P-gp en heeft het vermogen om P-gp te induceren. Daarom kan het de systemische blootstelling aan werkzame stoffen die hoofdzakelijk door P-gp worden getransporteerd (bijv. dabigatran) veranderen. Gelijktijdige toediening van dabigatran is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Ivosidenib remt OAT3, organische anion-transporterende polypeptide 1B1 (OATP1B1) en organische anion-transporterende polypeptide 1B3 (OATP1B3). Daarom kan het de systemische blootstelling aan OAT3- of OATP1B1/1B3-substraten verhogen. Gelijktijdige toediening van OAT3-substraten (bijv. benzylpenicilline, furosemide) of gevoelige OATP1B1/1B3-substraten (bijv. atorvastatine, pravastatine, rosuvastatine) dienen tijdens de behandeling met Tibsovo, waar mogelijk, te worden vermeden (zie rubriek 5.2). Indien het gebruik van een geschikt alternatief niet mogelijk is, dienen patiënten met voorzichtigheid te worden behandeld. Indien toediening van furosemide klinisch noodzakelijk is voor de behandeling van tekenen/symptomen van differentiatiesyndroom, dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op verstoringen in de elektrolytenbalans en verlenging van het QTc-interval.

Enzyminductie

Cytochroom P450- (CYP-) enzymen

Ivosidenib induceert CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 en kan CYP2C19 induceren. Daarom kan het de systemische blootstelling aan substraten van deze enzymen verlagen. Geschikte alternatieven die geen CYP3A4-, CYP2B6-, CYP2C8- of CYP2C9-substraten zijn met een smalle therapeutische index, of CYP2C19-substraten dienen tijdens de behandeling met Tibsovo te worden overwogen. Patiënten dienen gecontroleerd te worden op verminderde substraatwerkzaamheid indien dergelijke geneesmiddelen niet kunnen worden vermeden (zie rubriek 5.2).

- CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index zijn onder meer: alfentanil, ciclosporine, everolimus, fentanyl, pimozide, kinidine, sirolimus, tacrolimus.
- CYP2B6-substraten met een smalle therapeutische index zijn onder meer: cyclofosfamide, ifosfamide, methadon.
- CYP2C8-substraten met een smalle therapeutische index zijn onder meer: paclitaxel, pioglitazon, repaglinide.
- CYP2C9-substraten met een smalle therapeutische index zijn onder meer: fenytoïne, warfarine.
- CYP2C19-substraten zijn onder meer: omeprazol.

Itraconazol of ketoconazol dienen niet gelijktijdig met Tibsovo te worden gebruikt vanwege het verwachte verlies van werkzaamheid tegen schimmels.

Ivosidenib kan de systemische concentraties van hormonale anticonceptiemiddelen verlagen en daarom wordt gelijktijdig gebruik van een barrièremethode als anticonceptie aanbevolen gedurende minstens 1 maand na de laatste dosis (zie rubriek 4.4 en 4.6).

Uridinedifosfaatglucuronosyltransferasen (UGT's)

Ivosidenib kan UGT's induceren en daardoor de systemische blootstelling aan substraten van deze enzymen (bijv. lamotrigine, raltegravir) verlagen. Geschikte alternatieven die geen UGT-substraten zijn, dienen tijdens de behandeling met Tibsovo te worden overwogen. Patiënten dienen gecontroleerd te worden op verminderde UGT-substraatwerkzaamheid indien dergelijke geneesmiddelen niet kunnen worden vermeden (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen voorafgaand aan de behandeling met Tibsovo een zwangerschapstest te ondergaan en dienen te vermijden om zwanger te worden tijdens de behandeling (zie rubriek 4.4).

Vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken gedurende de behandeling met Tibsovo en gedurende ten minste 1 maand na de laatste dosis.

Ivosidenib kan de systemische concentraties van hormonale anticonceptiemiddelen verlagen en daarom wordt gelijktijdig gebruik van een alternatief anticonceptiemiddel zoals een barrièremethode als anticonceptie aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van ivosidenib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Tibsovo wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie toepassen. Patiënten moeten worden geïnformeerd over het mogelijke risico voor de foetus als het tijdens de zwangerschap wordt gebruikt of als een patiënt (of vrouwelijke partner van een behandelde mannelijke patiënt) tijdens behandeling of tijdens de periode van een maand na de laatste dosis zwanger wordt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of ivosidenib en metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Er is geen dieronderzoek gedaan om de uitscheiding van ivosidenib en metabolieten ervan in de melk te evalueren. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Tibsovo en gedurende minstens 1 maand na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van ivosidenib op de vruchtbaarheid bij mensen. Er is geen vruchtbaarheidsonderzoek bij dieren gedaan om het effect van ivosidenib te evalueren. In een 28 dagen durend onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering werden ongewenste effecten op de

voortplantingsorganen waargenomen (zie rubriek 5.3). De klinische relevantie van deze effecten is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tibsovo heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij sommige patiënten die ivosidenib gebruikten, zijn vermoeidheid en duizeligheid gemeld (zie rubriek 4.8). Hiermee moet rekening worden gehouden bij het beoordelen van de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen van een patiënt.

4.8 Bijwerkingen

Nieuw gediagnosticeerde acute myeloïde leukemie in combinatie met azacitidine

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn braken (40%), neutropenie (31%), trombocytopenie (28%), electrocardiogram QT verlengd (21%), insomnia (19%).

De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen zijn differentiatiesyndroom (8%) en trombocytopenie (3%).

Bij patiënten die met ivosidenib in combinatie met azacitidine werden behandeld, was de frequentie van beëindiging van ivosidenib als gevolg van bijwerkingen 6%. Bijwerkingen die leidden tot staken van de behandeling waren electrocardiogram QT verlengd (1%), insomnia (1%), neutropenie (1%) en trombocytopenie (1%).

De frequentie van dosisonderbreking van ivosidenib als gevolg van bijwerkingen was 35%. De vaakst voorkomende bijwerkingen die leidden tot dosisonderbreking waren neutropenie (24%), electrocardiogram QT verlengd (7%), trombocytopenie (7%), leukopenie (4%) en differentiatiesyndroom (3%).

De frequentie van dosisverlaging van ivosidenib als gevolg van bijwerkingen was 19%. Bijwerkingen die leidden tot dosisverlaging waren electrocardiogram QT verlengd (10%), neutropenie (8%) en trombocytopenie (1%).

Lijst van bijwerkingen (in tabelvorm)

De frequenties van bijwerkingen zijn gebaseerd op onderzoek AG120-C-009, waaraan 72 patiënten met nieuw gediagnosticeerde AML deelnamen, die gerandomiseerd waren naar en behandeld werden met ivosidenib (500 mg per dag) in combinatie met azacitidine. De mediane duur van de behandeling met Tibsovo was 8 maanden (spreiding: 0,1 tot 40,0 maanden). De frequentie van bijwerkingen zijn gebaseerd op frequenties van bijwerkingen met alle oorzaken, waarbij een deel van de voorvallen van een bijwerking andere oorzaken dan ivosidenib kan hebben, zoals de ziekte, andere geneesmiddelen of losstaande oorzaken.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens klinische onderzoeken en zijn volgens de volgende frequentie gerangschikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen in volgorde van afnemende ernst gepresenteerd.

Tabel 2 - Bijwerkingen gemeld bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde AML die behandeld werden met ivosidenib in combinatie met azacitidine in klinisch onderzoek AG120-C-009 (N=72)

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Differentiatiesyndroom, leukocytose, trombocytopenie, neutropenie
	Vaak	Leukopenie
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
	Vaak	Neuropathie perifeer
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Braken ¹
	Vaak	Orofaryngeale pijn
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Zeer vaak	Pijn in extremiteit, artralgie, rugpijn
Onderzoeken	Zeer vaak	Elektrocardiogram QT verlengd

¹ Gegroepeerde term omvat braken en braakneiging.

Eerder behandeld, lokaal gevorderd of gemetastaseerd cholangiocarcinoom

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn vermoeidheid (43%), nausea (42%), abdominale pijn (35%), diarree (35%), verminderde eetlust (24%), ascites (23%), braken (23%), anemie (19%) en rash (15%).

De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen zijn ascites (2%), hyperbilirubinemie (2%) en cholestatische geelzucht (2%).

Bij patiënten die met ivosidenib werden behandeld, was de frequentie van beëindiging van de behandeling als gevolg van bijwerkingen 2%. Bijwerkingen die leidden tot beëindiging waren ascites (1%) en hyperbilirubinemie (1%).

De frequentie van dosisonderbreking van ivosidenib als gevolg van bijwerkingen was 16%. De vaakst voorkomende bijwerkingen die leidden tot dosisonderbreking waren hyperbilirubinemie (3%), alanine-aminotransferase verhoogd (3%), aspartaataminotransferase verhoogd (3%), ascites (2%) en vermoeidheid (2%).

De frequentie van dosisverlaging van ivosidenib als gevolg van bijwerkingen was 4%. Bijwerkingen die leidden tot dosisverlaging waren elektrocardiogram QT verlengd (3%), en neuropathie perifeer (1%).

Lijst van bijwerkingen (in tabelvorm)

De frequenties van bijwerkingen zijn gebaseerd op onderzoek AG120-C-005, waaraan 123 patiënten met eerder behandeld, lokaal gevorderd of gemetastaseerd cholangiocarcinoom deelnamen, gerandomiseerd naar en behandeld met 500 mg ivosidenib eenmaal daags. De mediane duur van de behandeling met Tibsovo was 2,8 maanden (spreiding: 0,1 tot 45,1 maanden; gemiddelde [standaarddeviatie (SD)] 6,7 [8,2] maanden).

De frequentie van bijwerkingen zijn gebaseerd op frequenties van bijwerkingen met alle oorzaken, waarbij een deel van de voorvallen van een bijwerking andere oorzaken dan ivosidenib kan hebben, zoals de ziekte, andere geneesmiddelen of losstaande oorzaken.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens klinische onderzoeken en zijn volgens de volgende frequentie gerangschikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden

($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen in volgorde van afnemende ernst gepresenteerd.

Tabel 3 - Bijwerkingen gemeld bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd cholangiocarcinoom die behandeld werden met ivosidenib in klinisch onderzoek AG120-C-005 (N=123)

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Anemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Verminderde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Neuropathie perifeer, hoofdpijn
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Ascites, diarree, braken, nausea, abdominale pijn
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Cholestatische geelzucht, hyperbilirubinemie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Rash ¹
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid
	Vaak	Vallen
Onderzoeken	Zeer vaak	Aspartaataminotransferase verhoogd, bloedbilirubine verhoogd
	Vaak	Elektrocardiogram QT verlengd, alanine-aminotransferase verhoogd, wittebloedceltelling verlaagd, plaatjestelling verlaagd

¹ Gegroepeerde term omvat rash, rash maculopapuleus, erytheem, rash vlekkelig, dermatitis exfoliatief gegeneraliseerd, geneesmiddelenruptie en geneesmiddelenovergevoeligheid.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Differentiatiesyndroom bij patiënten met acute myeloïde leukemie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

In onderzoek AG120-C-009 ervoer 14% van de 72 patiënten met nieuw gediagnosticeerde AML die met Tibsovo in combinatie met azacitidine werden behandeld differentiatiesyndroom. Geen patiënt beëindigde de behandeling met ivosidenib als gevolg van differentiatiesyndroom, en dosisonderbrekingen (3%) om klachten en verschijnselen te behandelen waren bij een minderheid van de patiënten nodig. Alle 10 patiënten die differentiatiesyndroom ervoeren herstelden na de behandeling of na dosisonderbreking van Tibsovo. De mediane tijd tot aanvang van differentiatiesyndroom was 20 dagen. Tijdens combinatietherapie kwam differentiatiesyndroom tussen 3 dagen en tot 46 dagen na instelling van de behandeling op.

Verlenging van het QT-interval (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.5)

In onderzoek AG120-C-009 werd bij 21% van de 72 patiënten met nieuw gediagnosticeerde AML die met ivosidenib in combinatie met azacitidine werden behandeld elektrocardiogram QT verlengd gemeld; 11% ervoer reacties van graad 3 of hoger. Op basis van de analyse van de ECG's bleek 15% van de patiënten die met ivosidenib in combinatie met azacitidine werden behandeld, die minstens één ECG-beoordeling na de baseline hadden, een QTc-interval > 500 ms te hebben en had 24% een toename vanaf baseline-QTc van > 60 ms. Eén procent (1%) van de patiënten beëindigde de behandeling met ivosidenib als gevolg van elektrocardiogram QT verlengd. Dosisonderbreking en -verlaging waren vereist bij respectievelijk 7% en 10% van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang van QT-verlenging bij met ivosidenib behandelde patiënten was 29 dagen. Elektrocardiogram QT verlengd kwam tussen 1 dag en 18 maanden na instelling van de behandeling op. In onderzoek AG120-C-005 werd bij 10% van de 123 patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd cholangiocarcinoom die met monotherapie met ivosidenib werden behandeld elektrocardiogram QT verlengd gemeld; 2% ervoer reacties van graad 3 of hoger. Op basis van de analyse van de ECG's had 2% van de patiënten een QTc-interval > 500 ms en had 5% verlenging van het QTc-interval > 60 ms vanaf baseline. Dosisverlaging om tekenen/symptomen te behandelen was

vereist bij 3% van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang van QT-verlenging bij patiënten behandeld met ivosidenib als monotherapie was 28 dagen. Elektrocardiogram QT verlengd trad tussen 1 dag en 23 maanden na het instellen van de behandeling op.

Speciale populaties

Leverfunctiestoornis

De veiligheid en werkzaamheid van ivosidenib is niet vastgesteld bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B of C). Een trend naar een hogere incidentie van bijwerkingen werd waargenomen bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A) (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In het geval van overdosering manifesteert de toxiciteit zich waarschijnlijk als exacerbatie van de bijwerkingen die in verband zijn gebracht met ivosidenib (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd en te worden voorzien van ondersteunende zorg (zie rubriek 4.2 en 4.4). Er is geen specifiek antidotum voor een overdosering van ivosidenib.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen; overige antineoplastische middelen
ATC-code: L01XX62

Werkingsmechanisme

Ivosidenib is een remmer van het gemuteerde IDH1-enzym. Gemuteerd IDH1 zet alfa-ketoglutaraat (α -KG) om in 2-hydroxyglutaraat (2-HG), dat de celdifferentiatie blokkeert en tumorgenese bij zowel hematologische als niet-hematologische maligniteiten bevordert. Het werkingsmechanisme van ivosidenib anders dan het vermogen om 2-HG te verminderen en celdifferentiatie te herstellen is niet geheel bekend bij de verschillende indicaties.

Farmacodynamische effecten

Meerdere doses ivosidenib 500 mg per dag leidden tot verlaagde plasmaconcentraties van 2-HG bij patiënten met hematologische maligniteiten en cholangiocarcinoom met gemuteerd IDH1 tot niveaus die bij gezonde proefpersonen werden waargenomen. In het beenmerg van patiënten met hematologische maligniteiten en in tumorbiopten van patiënten met cholangiocarcinoom waren de gemiddelde (% variatiecoëfficiënt [%CV]) verlagingen in 2-HG-concentraties respectievelijk 93,1% (11,1%) en 82,2% (32,4%).

Met gebruik van een ivosidenibconcentratie-QTc-model werd een concentratieafhankelijke verlenging van het QTc-interval van ongeveer 17,2 ms (90%-BI: 14,7; 19,7) voorspeld bij de steady-state- C_{max} op basis van een analyse van 173 patiënten met AML die eenmaal daags 500 mg ivosidenib kregen. Een concentratieafhankelijke verlenging van het QTc-interval van ongeveer 17,2 ms (90%-BI: 14,3; 20,2) werd waargenomen bij de steady-state- C_{max} na een dagelijkse dosis van 500 mg op basis van een

analyse van 101 patiënten met cholangiocarcinoom die eenmaal daags 500 mg ivosidenib kregen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Klinische werkzaamheid

Nieuw gediagnosticeerde acute myeloïde leukemie in combinatie met azacitidine

De werkzaamheid en veiligheid van Tibsovo werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, multicenter, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek (AG120-C-009) met 146 volwassen patiënten met niet eerder behandelde AML met een IDH1-mutatie die niet in aanmerking kwamen voor intensieve inductiechemotherapie, op grond van ten minste een van de volgende criteria: 75 jaar of ouder, prestatiestatus volgens de *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) van 2, ernstige hart- of longziekte, leverfunctiestoornis met bilirubine > 1,5 keer de bovengrens van normaal, creatinineklaring < 45 ml/min of andere comorbiditeit. Voor alle proefpersonen werd genmutatieanalyse voor centrale bevestiging van IDH1-mutatie op beenmerg en/of perifeer bloed uitgevoerd met behulp van de Abbott RealTime™ IDH1-assay. Patiënten werden gerandomiseerd naar het krijgen van Tibsovo 500 mg of overeenkomende placebo oraal eenmaal daags met azacitidine 75 mg/m²/dag subcutaan of intraveneus gedurende 1 week, elke 4 weken tot het einde van het onderzoek, ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

De gemiddelde leeftijd van de met Tibsovo behandelde patiënten was 76 jaar (spreiding: 58 tot 84); 58% was man; 21% Aziatisch, 17% was wit, 61% niet gemeld; en ze hadden een ECOG-prestatiestatus van 0 (19%), 1 (44%) of 2 (36%). Vijfenzeventig procent (75%) van de patiënten had de novo AML. In totaal hadden patiënten gedocumenteerd gunstig (4%), gemiddeld (67%) of slecht/overig (26%) cytogenetisch risico, zoals beoordeeld door onderzoekers op grond van de klinische praktijkrichtlijnen in de oncologie (2017) van het *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN).

De werkzaamheid werd gebaseerd op het primaire werkzaamheidseindpunt voorvalvrije overleving ('event-free survival', EFS), gemeten vanaf de datum van randomisatie tot falen van de behandeling, recidief na remissie, of overlijden door welke oorzaak dan ook. Falen van de behandeling werd gedefinieerd als het niet bereikt hebben van complete remissie (CR) in week 24. Totale overleving (TO), CR-percentages, percentage CR + CR met gedeeltelijk hematologisch herstel (CR + CRh) en objectief responspercentage (ORR) waren de voornaamste secundaire werkzaamheidseindpunten (tabel 4 en figuur 1).

Tabel 4 - Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde AML in combinatie met azacitidine

Eindpunt	Ivosidenib (500 mg per dag) + azacitidine N=72	Placebo + azacitidine N=74
Voorvalvrije overleving , voorvallen (%)	46 (63,9)	62 (83,8)
Falen van behandeling	42 (58,3)	59 (79,7)
Recidief	3 (4,2)	2 (2,7)
Overlijden	1 (1,4)	1 (1,4)
Hazardratio ¹ (95%-BI)	0,33 (0,16; 0,69)	
TO -voorvallen (%)	28 (38,9)	46 (62,2)
Mediane TO (95%-BI) maanden	24,0 (11,3; 34,1)	7,9 (4,1; 11,3)
Hazardratio ¹ (95%-BI)	0,44 (0,27; 0,73)	
CR , n (%)	34 (47,2)	11 (14,9)
95%-BI ²	(35,3; 59,3)	(7,7; 25,0)
Oddsratio ³ (95%-BI)	4,76 (2,15; 10,50)	
CR + CRh percentage, n (%)	38 (52,8)	13 (17,6)
95%-BI ²	(40,7; 64,7)	(9,7; 28,2)
Oddsratio ³ (95%-BI)	5,01 (2,32; 10,81)	

Tabel 4 - Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde AML in combinatie met azacitidine

Eindpunt	Ivosidenib (500 mg per dag) + azacitidine N=72	Placebo + azacitidine N=74
CR + CRi percentage, n (%)	39 (54,2)	12 (16,2)
95%-BI ²	(42,0; 66,0)	(8,7; 26,6)
Oddsratio ³ (95%-BI)	5,90 (2,69; 12,97)	

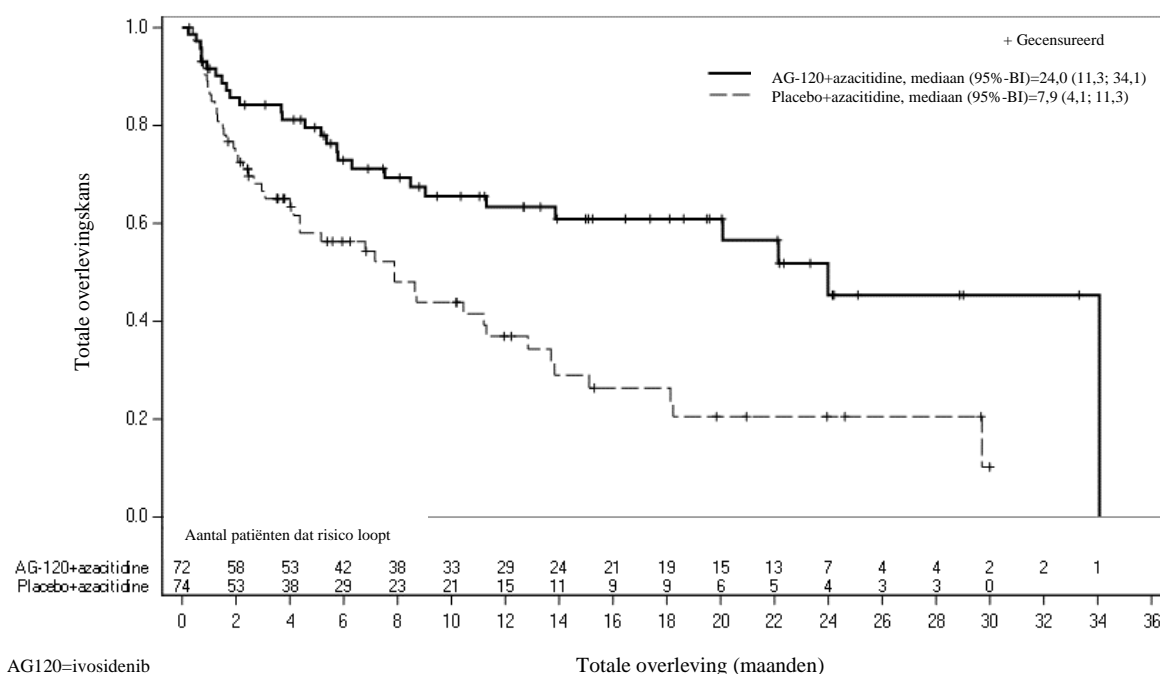
BI = betrouwbaarheidsinterval; CR = complete remissie; CRh = complete remissie met gedeeltelijk hematologisch herstel; CRi = complete remissie met onvolledig hematologisch herstel; TO = totale overleving.

¹ Hazardratio is geschat met gebruik van een 'proportional hazards'-model volgens Cox gestratificeerd naar de randomisatiestratificatiefactoren (AML-status en geografische regio) met placebo + azacitidine als deler.

² BI van percentage is berekend met de (exacte binomiale) methode van Clopper en Pearson.

³ Schatting volgens Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) voor oddsratio is berekend met placebo + azacitidine als deler.

Figuur 1: Kaplan-Meier-grafiek van totale overleving (TO)



Een bijgewerkte TO-analyse, uitgevoerd bij 64,2% (N = 95) voorvallen, bevestigde het totale-overlevingsvoordeel van Tibsovo in combinatie met azacitidine in vergelijking met placebo in combinatie met azacitidine met een mediane TO van respectievelijk 29,3 maanden tegenover 7,9 maanden (HR = 0,42; 95%-BI: 0,27 tot 0,65).

Eerder behandeld, lokaal gevorderd of gemetastaseerd cholangiocarcinoom

De werkzaamheid van Tibsovo werd geëvalueerd in een gerandomiseerd (2:1), multicenter, dubbelblind, placebogecontroleerd, klinisch fase 3-onderzoek (onderzoek AG120-C-005) met 185 volwassen patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd cholangiocarcinoom met een R132-mutatie in IDH1, van wie de ziekte was voortgeschreden na minstens 1, maar niet meer dan 2 eerdere behandelingsschema's met minstens één gemcitabine- of 5-FU-bevattend schema en een verwachte overleving van ≥ 3 maanden.

Patiënten werden gerandomiseerd naar het krijgen van Tibsovo 500 mg oraal eenmaal daags of overeenkomende placebo tot ziekteprogressie of ontwikkeling van onaanvaardbare toxiciteit. Randomisatie werd gestratificeerd naar aantal eerdere therapieën (1 of 2). Geschikte patiënten die

werden gerandomiseerd naar placebo, mochten na radiografisch gedocumenteerde ziekteprogressie naar oordeel van de onderzoeker overschakelen op Tibsovo. Voor alle proefpersonen werd genmutatieanalyse voor centrale bevestiging van IDH1-mutatie op tumorweefselbiopt uitgevoerd met behulp van de Oncomine™ Dx Target Test.

De mediane leeftijd was 62 jaar (spreiding: 33 tot 83). De meeste patiënten waren vrouw (63%), 57% was wit en 37% had een ECOG-prestatiestatus van 0 (37%) of 1 (62%). Alle patiënten hadden minstens 1 eerdere lijn van systemische therapie gekregen en 47% twee eerdere lijnen. De meeste patiënten hadden intrahepatisch cholangiocarcinoom (91%) bij diagnose en 92% had gemetastaseerde ziekte. In beide groepen had 70% van de patiënten een R132C-mutatie, 15% een R132L-mutatie, 12% een R132G-mutatie, 1,6% een R132S-mutatie en 1,1% een R132H-mutatie.

De primaire werkzaamheidsuitkomstmaat was progressievrije overleving (PFS), zoals vastgesteld door het onafhankelijk radiologisch centrum (IRC) volgens *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1*, die gedefinieerd werd als tijd van randomisatie tot ziekteprogressie of overlijden door welke oorzaak dan ook.

TO was een secundair werkzaamheidseindpunt. Waar toegestaan volgens het protocol schakelde een groot deel (70,5%) van de patiënten in de placebogroep over op behandeling met Tibsovo na radiografisch bevestigde ziekteprogressie zoals beoordeeld door de onderzoeker.

De werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in tabel 5.

Tabel 5 - Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd cholangiocarcinoom

Eindpunt	Ivosidenib (500 mg per dag)	Placebo
Progressievrije overleving (PFS) volgens IRC-beoordeling	N=124	N=61
Voorvallen, n (%)	76 (61)	50 (82)
Progressieve ziekte	64 (52)	44 (72)
Overlijden	12 (10)	6 (10)
Mediane PFS, maanden (95%-BI)	2,7 (1,6; 4,2)	1,4 (1,4; 1,6)
Hazardratio (95%-BI)¹	0,37 (0,25; 0,54)	
P-waarde²	< 0,0001	
PFS-percentage (%)³		
6 maanden	32,0	n.t.s.
12 maanden	21,9	n.t.s.
Totale overleving⁴	N=126	N=61
Overlijdens, n (%)	100 (79)	50 (82)
Mediane TO (maanden, 95%-BI)	10,3 (7,8; 12,4)	7,5 (4,8; 11,1)
Hazardratio (95%-BI)¹	0,79 (0,56; 1,12)	
P-waarde²	0,093	

IRC: onafhankelijk radiologisch centrum; BI: betrouwbaarheidsinterval; n.t.s. = niet te schatten.

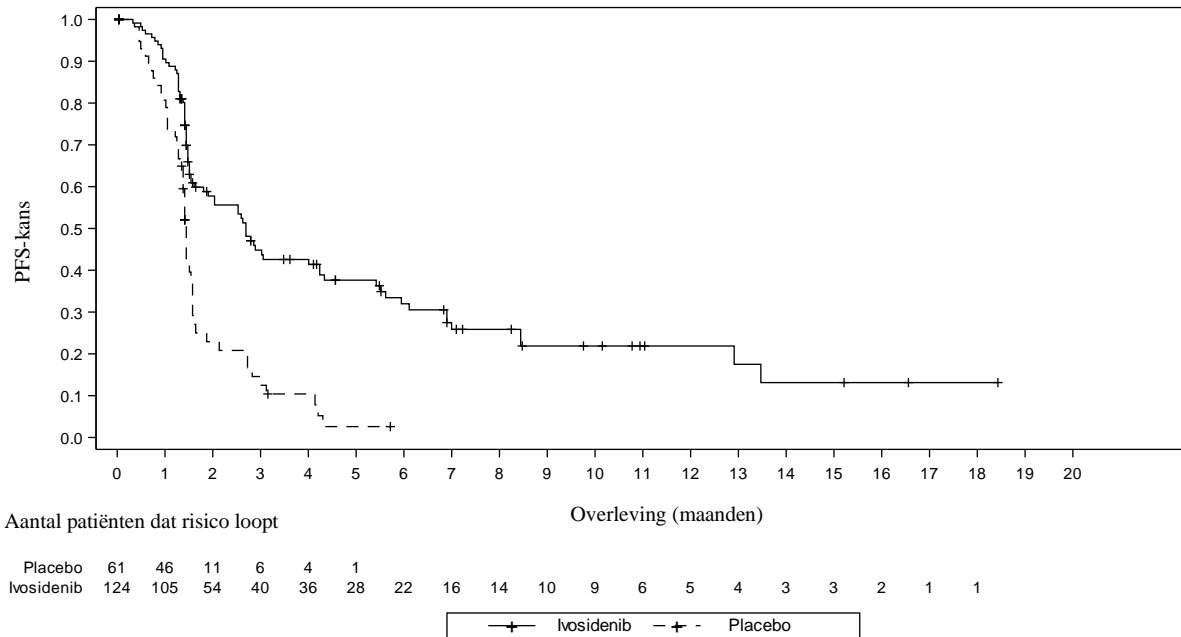
¹ Hazardratio is berekend uit gestratificeerd Cox-regressiemodel. Stratificatiefactor is het aantal eerdere lijnen van therapie bij randomisatie.

² P-waarde is berekend uit de eenzijdige gestratificeerde log-ranktoets zonder te corrigeren voor overschakeling. Stratificatiefactor is het aantal eerdere lijnen van therapie bij randomisatie.

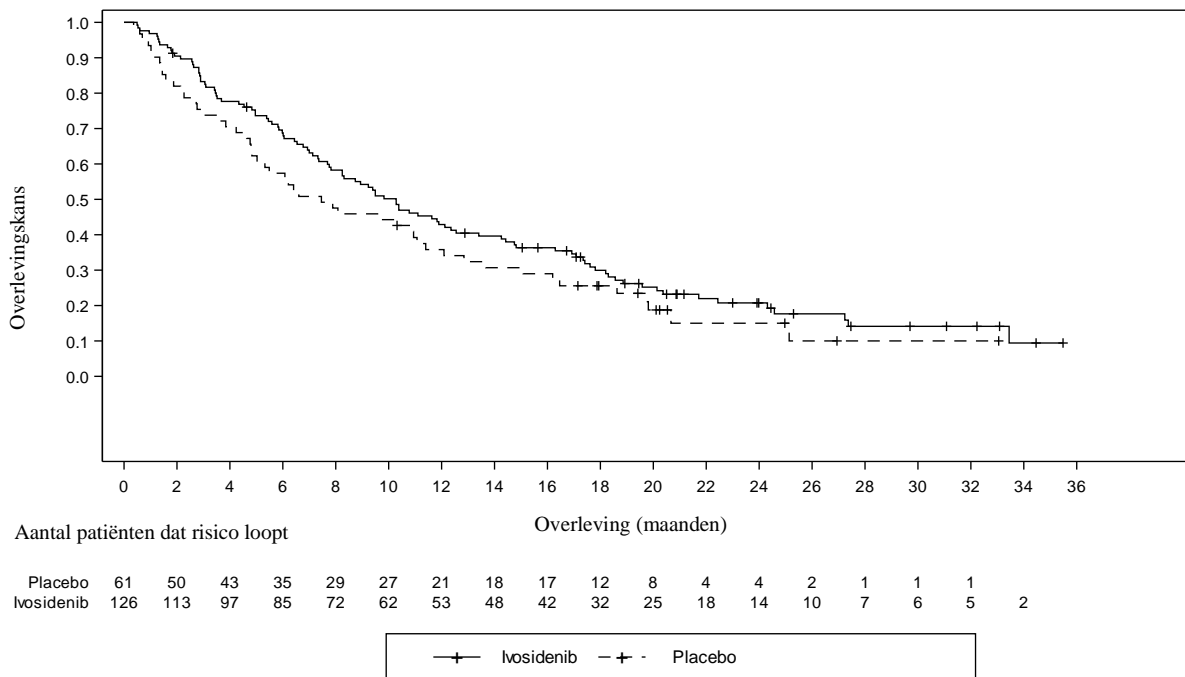
³ Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting. Geen van de patiënten die naar placebo gerandomiseerd waren, bereikte PFS van 6 maanden of langer.

⁴ TO-resultaten zijn gebaseerd op de eindanalyse van TO (gebaseerd op 150 overlijdens; gegevenseinddatum: 30 mei 2020) die 16 maanden na de eindanalyse van PFS (gegevenseinddatum: 31 januari 2019) plaatsvond.

Figuur 2: Kaplan-Meier-grafiek van progressievrije overleving (PFS) volgens IRC



Figuur 3: Kaplan-Meier-grafiek van totale overleving (TO)



Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Tibsovo in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van alle aandoeningen in de categorie van maligne neoplasmata (met uitzondering van tumoren van het centraal zenuwstelsel, hematopoëtische neoplasmata en neoplasmata van het lymfeweefsel) en bij de behandeling van maligne neoplasmata van het centraal zenuwstelsel.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Tibsovo in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van acute myeloïde leukemie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In totaal 10 klinische onderzoeken hebben bijgedragen aan de karakterisering van de klinische farmacologie van ivosidenib. Er zijn 5 onderzoeken uitgevoerd bij gezonde proefpersonen en er zijn 3 onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met gevorderde maligniteiten, waaronder 2 onderzoeken bij patiënten met cholangiocarcinoom. Er zijn 2 onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde AML die ivosidenib in combinatie met azacitidine kregen. Farmacokinetische eindpunten zijn beoordeeld in plasma en urine. Farmacodynamische eindpunten zijn beoordeeld in plasma, urine, tumorbiopsen en beenmerg (alleen voor onderzoeken bij patiënten met gevorderde maligniteiten).

De farmacokinetiek bij steady state van ivosidenib 500 mg was vergelijkbaar tussen patiënten met nieuw gediagnosticeerde AML en cholangiocarcinoom.

Absorptie

Na een enkelvoudige orale dosis van 500 mg was de mediane tijd tot C_{max} (T_{max}) ongeveer 2 uur bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde AML die werden behandeld met een combinatie van ivosidenib en azacitidine en bij patiënten met cholangiocarcinoom.

Bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde AML die werden behandeld met een combinatie van ivosidenib (500 mg per dag) en azacitidine was de gemiddelde C_{max} 6.145 ng/ml (CV%: 34) en was de gemiddelde AUC bij steady state 106.326 ng·u/ml (CV%: 41).

Bij patiënten met cholangiocarcinoom was de gemiddelde C_{max} 4.060 ng/ml (%CV: 45) na een enkelvoudige dosis van 500 mg en 4.799 ng/ml (CV%: 33) bij steady state voor 500 mg per dag. De AUC was 86.382 ng·u/ml (CV%: 34).

Accumulatieverhoudingen waren ongeveer 1,6 voor AUC en 1,2 voor C_{max} bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde AML die werden behandeld met een combinatie van ivosidenib en azacitidine, en ongeveer 1,5 voor AUC en 1,2 voor C_{max} bij patiënten met cholangiocarcinoom, gedurende één maand, wanneer ivosidenib in 500 mg per dag werd toegediend. Steady-state-plasmaniveaus werden binnen 14 dagen van eenmaaldaagse toediening bereikt.

Significante toenames in C_{max} (met ongeveer 98%; 90%-BI: 79; 119) en AUC_{inf} (met ongeveer 25%) in ivosidenib werden waargenomen na toediening van een enkelvoudige dosis met een vetrijke maaltijd (ongeveer 900 tot 1.000 calorieën, 56% tot 60% vet) bij gezonde proefpersonen (zie rubriek 4.2).

Distributie

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse is het gemiddelde schijnbare distributievolume van ivosidenib bij steady state (V_c/F) 3,20 l/kg (CV%: 47,8) bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde AML die werden behandeld met een combinatie van ivosidenib en azacitidine, en 2,97 l/kg (CV%: 25,9) bij patiënten met cholangiocarcinoom die monotherapie met ivosidenib werden behandeld.

Biotransformatie

Ivosidenib was de voornaamste component (> 92%) van de totale radioactiviteit in plasma van gezonde proefpersonen. Het wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd via oxidatieve routes die grotendeels door CYP3A4 worden gemedieerd, met kleine bijdragen door N-dealkylering en hydrolytische routes.

Ivosidenib induceert CYP3A4 (waaronder zijn eigen metabolisme), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, en kan CYP2C19 en UGT's induceren. Daarom kan het de systemische blootstelling aan substraten van deze enzymen verlagen (zie rubriek 4.4, 4.5 en 4.6).

Ivosidenib remt P-gp *in vitro* en heeft het vermogen om P-gp te induceren. Daarom kan het de systemische blootstelling aan werkzame stoffen die hoofdzakelijk door P-gp worden getransporteerd veranderen (zie rubriek 4.3 en 4.5).

In-vitro-gegevens wijzen erop dat ivosidenib OAT3, OATP1B1 en OATP1B3 in klinisch relevante concentraties kan remmen en het kan daarom de systemische blootstelling aan OAT3-, OATP1B1- of OATP1B3-substraten verhogen (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

Bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde AML die werden behandeld met een combinatie van ivosidenib en azacitidine was de gemiddelde schijnbare klaring van ivosidenib bij steady state 4,6 l/uur (35%) met een gemiddelde terminale halfwaardetijd van 98 uur (42%).

Bij patiënten met cholangiocarcinoom was de gemiddelde schijnbare klaring van ivosidenib bij steady state 6,1 l/uur (31%) met een gemiddelde terminale halfwaardetijd van 129 uur (102%).

Bij gezonde proefpersonen werd 77% van een enkelvoudige orale dosis ivosidenib in de feces aangetroffen, waarvan 67% onveranderd werd teruggevonden. Ongeveer 17% van een enkelvoudige orale dosis werd aangetroffen in de urine, waarvan 10% onveranderd werd teruggevonden.

Lineariteit/non-lineariteit

De AUC en C_{max} van ivosidenib nam in een minder dan dosisproportionele wijze toe van eenmaal daags 200 mg tot 1.200 mg (0,4 tot 2,4 keer de aanbevolen dosis).

Speciale populaties

Ouderen

Bij oudere patiënten tot 84 jaar werden geen klinisch betekenisvolle effecten op de farmacokinetiek van ivosidenib waargenomen. De farmacokinetiek van ivosidenib bij patiënten van 85 jaar of ouder is niet bekend (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis ($eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) werden geen klinisch betekenisvolle effecten op de farmacokinetiek van ivosidenib waargenomen. De farmacokinetiek van ivosidenib bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) of met een nierfunctiestoornis die dialyse vereist, is niet bekend (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis werden met gebruik van de NCI-indeling geen klinisch betekenisvolle effecten op de farmacokinetiek van ivosidenib waargenomen. De farmacokinetiek van ivosidenib bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis is niet bekend bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde AML en bij patiënten met cholangiocarcinoom (zie rubriek 4.2). Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij patiënten met een leverfunctiestoornis gestratificeerd volgens de Child-Pugh-indeling.

Overige

Op grond van geslacht, ras, lichaamsgewicht of ECOG-prestatiestatus werden geen klinisch betekenisvolle effecten op de farmacokinetiek van ivosidenib waargenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Veiligheidsfarmacologie

Het vermogen van ivosidenib tot QT-verlenging is gebleken in preklinische in-vitro- en in-vivo-onderzoeken bij klinisch relevante plasmaspiegels.

Toxiciteit bij herhaalde dosering

Tijdens dieronderzoeken bij klinisch relevante blootstellingen induceerde ivosidenib hematologische afwijkingen (hypocellulariteit van het beenmerg, lymfoïde depletie, verminderde rodebloedcelmassa met extramedullaire hematopoëse in de milt), gastro-intestinale toxiciteit, schildklierbevindingen (follikelcelhypertrofie/hyperplasie bij ratten), levertoxiciteit (verhoogde transaminasen, toegenomen gewicht, hepatocellulaire hypertrofie en necrose bij ratten en hepatocellulaire hypertrofie geassocieerd met toegenomen levergewicht bij apen) en nierbevindingen (tubulaire vacuolisatie en necrose bij ratten). Toxische effecten die waargenomen werden in het hematologisch systeem, maag-darmstelsel en de nieren waren omkeerbaar, terwijl de op de lever, milt en schildklier waargenomen toxische effecten aan het einde van de herstelperiode nog steeds werden waargenomen.

Genotoxiciteit en carcinogeen potentieel

Ivosidenib was niet mutageen of clastogeen in *in vitro* en *in vivo* uitgevoerde conventionele genotoxiciteitstests. Er zijn geen carcinogeniteitsonderzoeken uitgevoerd met ivosidenib.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd met ivosidenib. In het 28 dagen durende onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde toediening bij ratten werd bij vrouwtjes bij niet verdragen dosisniveaus van ongeveer 1,7 keer de klinische blootstelling (op basis van AUC) baarmoederatrofie waargenomen die omkeerbaar was na een herstelperiode van 14 dagen. Bij mannetjes werd testesdegeneratie waargenomen bij niet verdragen dosisniveaus van ongeveer 1,2 keer de klinische blootstelling (op basis van AUC) bij dieren die prematuur geëthanaseerd werden.

In onderzoeken naar embryofetale ontwikkeling bij ratten traden lagere foetale lichaamsgewichten en vertraagde ossificatie van het skelet op zonder maternale toxiciteit. Bij konijnen werden maternale toxiciteit, spontane abortus, verlaagd foetaal lichaamsgewicht, verhoogd verlies na implantatie, vertraagde ossificatie van het skelet en afwijkende ontwikkeling van ingewanden (kleine milt) waargenomen. Uit dieronderzoek blijkt dat ivosidenib de placenta passeert en in het plasma van de foetus wordt aangetroffen. Bij ratten en konijnen waren de niveaus zonder schadelijke effecten voor embryofetale ontwikkeling respectievelijk 0,4 en 1,4 keer de klinische blootstelling (op basis van AUC).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Croscarmellose-natrium
Hypromellose-acetaat-succinaat
Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij
Magnesiumstearaat
Natriumlaurylsulfaat (E487)

Filmomhulsel

Hypromellose
Titaandioxide (E 171)
Lactosemonohydraat
Triacetine
Indigokarmijn aluminiumpigment (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met een kindveilige sluiting van polypropyleen (PP) en een warmte-inductieafdichting met een bekleding van polyethyleen (PE). Elke fles bevat 60 filmomhulde tabletten en een silicagel-droogmiddel in een busje van HDPE.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1728/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 mei 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
 - steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering van Tibsovo in elke lidstaat moet de vergunninghouder met de nationale bevoegde instantie overeenstemming bereiken over de inhoud en het formaat van het voorlichtingsprogramma, met inbegrip van communicatiemedia, verspreidingswijzen en andere aspecten van het programma.

Het voorlichtingsprogramma is gericht op patiënten met AML voor wie Tibsovo is voorgeschreven, om verdere informatie te geven over het belangrijke vastgestelde risico van differentiatiesyndroom.

De vergunninghouder zorgt dat in elke lidstaat waar Tibsovo in de handel wordt gebracht alle patiënten die naar verwachting Tibsovo zullen gebruiken, het volgende voorlichtingspakket krijgen:

Het patiënteninformatiepakket:

- Bijsluiter
- Patiëntenwaarschuwingskaart:
 - Informatie voor patiënten met AML dat behandeling met Tibsovo differentiatiesyndroom kan veroorzaken.
 - Beschrijving van klachten en verschijnselen van het veiligheidsprobleem en wanneer medische zorg moet worden ingeroepen indien differentiatiesyndroom wordt vermoed.
 - Een waarschuwingsbericht voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die de patiënt op welk moment dan ook behandelen, met inbegrip van noodsituaties, dat de patiënt Tibsovo gebruikt.
 - Contactgegevens van de behandelend arts die Tibsovo heeft voorgeschreven.
 - De noodzaak om de kaart altijd bij zich te dragen en aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg te tonen.

De patiëntenwaarschuwingskaart wordt geïntegreerd in de verpakking en de inhoud wordt overeengekomen als onderdeel van de etikettering (bijlage III).

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tibsovo 250 mg filmomhulde tabletten
ivosidenib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg ivosidenib

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Het droogmiddel niet inslikken.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1728/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Tibsovo 250 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tibsovo 250 mg filmomhulde tabletten
ivosidenib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg ivosidenib

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet

60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Het droogmiddel niet inslikken.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Les Laboratoires Servier

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1728/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

INHOUD VAN DE PATIËNTENWAARSCHUWINGSKAART

PATIËNTENWAARSCHUWINGSKAART – ACUTE MYELOÏDE LEUKEMIE

Tibsovo 250 mg filmomhulde tabletten ivosidenib

Informatie voor de patiënt die wordt behandeld voor acute myeloïde leukemie

Deze patiëntenwaarschuwingkaart bevat belangrijke informatie over Tibsovo voor u en uw zorgverleners.

- Draag deze kaart altijd bij u.
- Vertel elke arts, apotheker of verpleegkundige dat u Tibsovo gebruikt.
- Neem onmiddellijk contact op met een zorgverlener en toon deze patiëntenwaarschuwingkaart als u een of meer van de onderstaande klachten krijgt.
- Zorg dat u de nieuwste versie van deze kaart heeft. Dat is de versie die u in uw nieuwste doos tabletten aantreft.

Over uw behandeling

- Tibsovo wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met acute myeloïde leukemie (AML) en wordt gegeven in combinatie met een ander kankergeneesmiddel, azacitidine. Tibsovo wordt alleen gebruikt bij patiënten bij wie de AML verband houdt met een verandering (mutatie) in het IDH1-eiwit.
- Tibsovo kan **ernstige bijwerkingen** veroorzaken, waaronder een ernstige aandoening die **differentiatiesyndroom** heet.
- Differentiatiesyndroom kan levensbedreigend zijn als het niet wordt behandeld.
- Differentiatiesyndroom is bij patiënten met AML tot 46 dagen na het begin van de behandeling opgetreden.

Roep onmiddellijk medische hulp in als u een of meer van de volgende **klachten** van differentiatiesyndroom krijgt:

- koorts
- hoesten
- ademhalingsproblemen
- huiduitslag
- minder plassen
- duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd
- snelle gewichtstoename
- zwelling van uw armen of benen

Zie de bijsluiter van Tibsovo voor meer informatie.

Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

- Patiënten die met Tibsovo werden behandeld, hebben differentiatiesyndroom ervaren, dat levensbedreigend of fataal kan zijn als het niet wordt behandeld.
- Differentiatiesyndroom bij patiënten met AML is tot 46 dagen na het begin van de behandeling opgekomen.
- Differentiatiesyndroom is geassocieerd met snelle proliferatie en differentiatie van myeloïde cellen.

Symptomen zijn onder meer:

Niet-infectieuze leukocytose, perifeer oedeem, pyrexie, dyspneu, pleurale effusie, hypotensie, hypoxie, longoedeem, pneumonitis, pericardiale effusie, rash, vochttopstapeling, tumorlysisyndroom en creatinine verhoogd.

- Dien bij vermoeden van differentiatiesyndroom systemische corticosteroiden toe en stel hemodynamische monitoring in tot verdwijning van de symptomen en gedurende minimaal 3 dagen.

Zie de samenvatting van de productkenmerken van Tibsovo voor meer informatie.

Gelieve dit deel in te vullen

Naam van patiënt: _____

Geboortedatum: _____

Startdatum en dosis Tibsovo: _____

Contactgegevens voorschrijver/spoedeisende hulp: _____

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Tibsovo 250 mg filmomhulde tabletten ivosidenib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Tibsovo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Tibsovo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Tibsovo?

Tibsovo bevat de werkzame stof ivosidenib. Het is een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van bepaalde kankersoorten die een gemuteerde (veranderde) vorm bevatten van het gen dat het eiwit genaamd IDH1 maakt. Dit eiwit speelt een belangrijke rol bij de energievoorziening van cellen. Als het IDH1-gen gemuteerd is, is het IDH1-eiwit veranderd en werkt het niet goed meer. Dit leidt tot veranderingen in de stofwisseling in de cel, wat kan leiden tot het ontstaan van kanker. Tibsovo blokkeert de gemuteerde vorm van het IDH1-eiwit en helpt de groei van de kanker te vertragen of stoppen.

Waarvoor wordt Tibsovo gebruikt?

Tibsovo wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met:

- acute myeloïde leukemie (AML). Bij patiënten met AML wordt Tibsovo gegeven in combinatie met een ander geneesmiddel tegen kanker, azacitidine.
- galwegkanker (cholangiocarcinoom). Tibsovo wordt op zichzelf gebruikt voor de behandeling van patiënten bij wie de galwegkanker is uitgezaaid naar andere delen van het lichaam en die met minstens één eerdere therapie behandeld zijn.

Tibsovo wordt alleen gebruikt bij patiënten van wie de AML of galwegkanker verband houdt met een verandering (mutatie) in het IDH1-eiwit.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Voordat er besloten wordt of dit geneesmiddel de juiste behandeling voor u is, doet uw arts een test om te kijken of u een mutatie in het IDH1-eiwit heeft.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt al geneesmiddelen zoals dabigatran (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om de vorming van bloedpropjes te voorkomen), sint-janskruid (een kruidenmiddel dat wordt gebruikt bij depressie en angst), rifampicine (een geneesmiddel voor de behandeling van bacteriële infecties) of bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie (bijv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne).
- U heeft een aangeboren hartprobleem dat ‘congenitaal lang-QTc-syndroom’ wordt genoemd.
- U heeft een familievoorgeschiedenis van plotseling overlijden of een abnormale of onregelmatige hartslag in de hartkamers.
- U heeft een ernstige afwijking in de elektrische activiteit van het hart die van invloed is op het ritme, zogeheten ‘QTc-verlenging’.

Als een van de bovenstaande situaties op u van toepassing is, mag u Tibsovo niet gebruiken. Als u dit niet zeker weet, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Differentiatiesyndroom bij patiënten met AML

Bij patiënten met AML kan Tibsovo een ernstige aandoening veroorzaken die **differentiatiesyndroom** heet. Dit is een aandoening die uw bloedcellen treft en die levensbedreigend kan zijn als die niet behandeld wordt.

Roep dringende medische hulp in als u last heeft van een of meer van de volgende klachten nadat u Tibsovo heeft gebruikt:

- koorts,
- hoesten,
- ademhalingsproblemen,
- huiduitslag,
- minder plassen,
- duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd,
- snelle gewichtstoename
- zwelling van uw armen of benen.

Dit kunnen tekenen zijn van differentiatiesyndroom.

De verpakking bevat een patiëntenwaarschuwingskaart die u altijd bij u moet dragen. Deze bevat belangrijke informatie voor u en uw zorgverleners over wat te doen als u een of meer van de klachten van differentiatiesyndroom krijgt (zie rubriek 4).

Verlenging van het QTc-interval

Tibsovo kan een ernstige aandoening veroorzaken, **verlenging van het QTc-interval**. Dit kan een onregelmatige hartslag en levensbedreigende hartritme stoornissen (abnormale elektrische activiteit van het hart die van invloed is op het ritme ervan) veroorzaken. Vóór en tijdens behandeling met Tibsovo moet uw arts de elektrische activiteit van uw hart controleren (zie ‘Regelmatige tests’).

Roep onmiddellijk medische hulp in als u last heeft van duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd, hartkloppingen of flauwvallen (zie ook rubriek 4) nadat u Tibsovo heeft gebruikt. Vertel het tijdens de behandeling aan artsen dat u Tibsovo gebruikt voordat u met nieuwe geneesmiddelen begint, omdat deze het risico op een abnormaal hartritme kunnen verhogen.

Als u een van de bovenstaande ernstige bijwerkingen krijgt, kan uw arts u andere geneesmiddelen geven om de bijwerkingen te behandelen en kan uw arts u vertellen om een tijd of helemaal met Tibsovo te stoppen.

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt als:

- u **hartklachten** heeft of **problemen met abnormale elektrolytenspiegels** (zoals natrium, kalium, calcium of magnesium) heeft;
- u **bepaalde geneesmiddelen gebruikt die invloed kunnen hebben op het hart** (bijv. middelen die gebruikt worden voor het voorkomen van ritmestoornissen (anti-aritmica), bepaalde antibiotica, bepaalde antischimmelmiddelen en middelen tegen misselijkheid en braken - zie 'Neemt u nog andere geneesmiddelen in?');
- u nierproblemen heeft;
- u leverproblemen heeft;

Regelmatige tests

Vóór en tijdens de behandeling met Tibsovo wordt u nauwlettend gecontroleerd door uw arts. U moet ook regelmatig een electrocardiogram (ECG of hartfilmpje) laten maken om uw hartslag te controleren. Een ECG is een opname van de elektrische activiteit van uw hart. U moet een ECG laten maken voordat u met Tibsovo begint, eenmaal per week tijdens de eerste drie weken van de behandeling en daarna maandelijks. Op advies van uw arts kunnen er ook extra ECG's worden gemaakt. Als u begint met bepaalde geneesmiddelen die invloed kunnen hebben op het hart, moet u vóór en tijdens de behandeling met het nieuwe geneesmiddel een ECG laten maken, indien nodig. Voordat u met Tibsovo begint, moet u ook een bloedonderzoek laten doen, en daarna op regelmatige tijdstippen.

Indien nodig kan uw arts uw dosis Tibsovo verlagen, tijdelijk onderbreken of helemaal stoppen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel **niet** aan kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat er geen informatie is over het gebruik ervan in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Tibsovo nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Dit is omdat andere middelen de werking van Tibsovo kunnen verminderen of het risico van bijwerkingen kunnen verhogen, of omdat Tibsovo invloed kan hebben op de werking van andere geneesmiddelen.

Vertel het uw arts vooral als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, zodat uw arts kan beslissen of uw behandeling moet worden veranderd:

- **antibiotica** die gebruikt worden bij bacteriële infecties (bijv. erytromycine, claritromycine, benzylpenicilline, ciprofloxacine, levofloxacine);
- **warfarine** (gebruikt tegen bloedstolsels);
- **geneesmiddelen die gebruikt worden bij schimmelinfecties** (bijv. itraconazol, ketoconazol, fluconazol, isavuconazol, posaconazol, voriconazol);
- **geneesmiddelen die invloed hebben op uw hartslag**, zogeheten anti-aritmica (bijv. diltiazem, verapamil, kinidine);
- **geneesmiddelen tegen misselijkheid en braken**, zogeheten anti-emetica (bijv. aprepitant, ondansetron, tropisetron, granisetron);
- **geneesmiddelen die gebruikt worden na orgaantransplantatie**, zogeheten immunosuppressiva (bijv. ciclosporine, everolimus, sirolimus, tacrolimus);
- **geneesmiddelen die gebruikt worden bij hiv** (bijv. raltegravir, ritonavir);
- **alfentanil** (gebruikt bij verdoving bij operaties);
- **fentanyl** (gebruikt bij hevige pijn);
- **pimozide** (gebruikt bij schizofrenie);
- **geneesmiddelen die gebruikt worden bij kanker** (bijv. cyclofosfamide, ifosfamide, paclitaxel);

- **methadon** (gebruikt bij morfine- of heroïneverslaving, of hevige pijn);
- **geneesmiddelen die gebruikt worden bij diabetes type 2** (bijv. pioglitazon, repaglinide);
- **omeprazol** (gebruikt bij maagzweren en opkomend maagzuur);
- **furosemide** (gebruikt bij vochtophoping, ook oedeem genoemd);
- **geneesmiddelen die gebruikt worden bij een hoog cholesterolgehalte**, zogeheten statines (bijv. atorvastatine, pravastatine, rosuvastatine).
- **lamotrigine** (gebruikt bij epilepsie).

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Eet **geen** grapefruit (pompelmoes) en drink **geen** grapefruitsap (pompelmoessap) tijdens behandeling met Tibsovo, omdat dit effect kan hebben op de werking van het middel.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Tibsovo wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap omdat het schadelijk kan zijn voor de ongeboren baby. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten vóór de behandeling met Tibsovo een zwangerschapstest ondergaan en moeten zwangerschap voorkomen tijdens de behandeling.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u tijdens de behandeling met Tibsovo zwanger wordt.

Anticonceptie

Tibsovo mag niet tijdens de zwangerschap gebruikt worden, omdat het schadelijk kan zijn voor de ongeboren baby. Vrouwen die zwanger kunnen worden of mannen met een partner die zwanger kan worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken om zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling met Tibsovo, en gedurende minstens 1 maand na de laatste dosis.

Tibsovo kan de werking van hormonale anticonceptiemiddelen verstoren. Als u of uw partner hormonale anticonceptiemiddelen gebruikt (bijv. de pil of anticonceptiepleisters of implantaten), moet u **ook een barrièremethode als anticonceptie gebruiken** (bijv. condoom of pessarium) om zwangerschap te voorkomen. Praat met uw arts of verpleegkundige over de juiste anticonceptiemethode voor u.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Tibsovo in de moedermelk terecht komt. Geef uw kind **geen** borstvoeding tijdens behandeling met Tibsovo en gedurende minstens 1 maand na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Het is niet bekend of Tibsovo invloed heeft op de vruchtbaarheid. Als u zich zorgen maakt over uw vruchtbaarheid tijdens het gebruik van Tibsovo, neem dan contact op met uw arts.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel heeft een kleine invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Als u zich onwel voelt nadat u dit middel heeft ingenomen, bestuur dan geen voertuigen en gebruik geen gereedschap of machines tot u zich weer beter voelt.

Tibsovo bevat lactose en natrium

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

De aanbevolen dosering is **2 tabletten** (500 mg ivosidenib), eenmaal daags in te nemen op ongeveer **hetzelfde tijdstip van de dag**.

Uw arts kan u vertellen om **1 tablet** (250 mg ivosidenib) in te nemen als u **bepaalde andere geneesmiddelen gebruikt** of om ervoor te zorgen dat u **sommige mogelijke bijwerkingen beter verdraagt**.

- Neem de tabletten **zonder voedsel** in. Eet niets in de periode van **2 uur vóór** tot **1 uur na** het innemen van de tabletten.
- Slik de tabletten in hun geheel door met water.
- Slik het **droogmiddel** dat in de fles zit **niet in**. Het droogmiddel beschermt de tabletten tegen vocht (zie rubriek 5 en rubriek 6).
- Als u na uw gebruikelijke dosis overgeeft, neem dan **geen** extra tabletten in. Neem uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip op de volgende dag in.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk meer tabletten heeft ingenomen dan uw arts u heeft voorgeschreven, **roep dan onmiddellijk medische hulp in** en neem het geneesmiddelflesje met u mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis bent vergeten of niet op het gebruikelijk tijdstip heeft ingenomen, neem de tabletten dan zo snel mogelijk in, tenzij de volgende dosis binnen 12 uur gepland is. Neem **geen** twee doses binnen 12 uur. Neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip op de volgende dag in.

Als u stopt met het innemen van dit middel

U moet dit middel blijven innemen tot u arts zegt dat u ermee moet stoppen. Stop **niet** met het innemen van de tabletten zonder dit eerst met uw arts te bespreken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Roep onmiddellijk medische hulp in als u een of meer van de volgende bijwerkingen opmerkt:

De klachten hieronder kunnen het gevolg zijn van 2 ernstige aandoeningen: differentiatiesyndroom of verlenging van het QTc-interval. Deze 2 aandoeningen kunnen levensbedreigend zijn:

- **Differentiatiesyndroom**

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u last heeft van een of meer van de volgende klachten:

- koorts,
- hoesten,
- ademhalingsproblemen,
- huiduitslag,
- minder plassen,
- duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd,
- snelle gewichtstoename,
- zwelling van uw armen of benen.

Sommige of al deze klachten kunnen tekenen zijn van een aandoening die differentiatiesyndroom wordt genoemd (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers).

Differentiatiesyndroom bij patiënten met AML trad tot 46 dagen na het beginnen met Tibsovo op.

- **Hartritme problemen (verlenging van het QTc-interval)**

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een verandering in uw hartslag opmerkt of als u last krijgt van duizeligheid, licht gevoel in het hoofd of het gevoel van flauwvallen. Dit kunnen tekenen zijn van een hartprobleem dat verlenging van het QT-interval heet (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers).

Andere bijwerkingen

Neem contact op met uw arts als u een of meer van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Voor patiënten met AML

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- braken;
- neutropenie (laag aantal neutrofielen, een type witte bloedcel dat infecties bestrijdt);
- trombocytopenie (laag aantal bloedplaatjes, wat kan leiden tot bloedingen en blauwe plekken);
- leukocytose (hoog aantal witte bloedcellen);
- slapeloosheid (slaapproblemen);
- pijn in de ledematen, gewrichtspijn;
- hoofdpijn;
- duizeligheid;
- rugpijn.

Vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 100 gebruikers)

- pijn in uw mond of keel;
- perifere neuropathie (zenuwbeschadiging in armen en benen, wat leidt tot pijn of gevoelloosheid, brandend en tintelend gevoel);
- leukopenie (laag aantal witte bloedcellen).

Voor patiënten met galwegkanker

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- vermoeidheid;
- misselijkheid;
- buikpijn;
- diarree;
- verminderde eetlust;
- ascites (ophoping van vocht in de buik);
- braken;
- bloedarmoede (laag aantal rode bloedcellen);

- hoofdpijn;
- veranderingen in leverfunctietests (aspartaataminotransferase verhoogd);
- perifere neuropathie (zenuwbeschadiging in armen en benen, wat leidt tot pijn of gevoelloosheid, brandend en tintelend gevoel);
- huiduitslag;
- verhoogd gehalte bilirubine in bloed (een afbraakproduct van rode bloedcellen), wat geelkleuring van de huid en ogen kan veroorzaken.

Vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 100 gebruikers)

- verlaagd aantal witte bloedcellen;
- verlaagd aantal bloedplaatjes;
- veranderingen in leverfunctietests (alanineaminotransferase verhoogd);
- vallen;
- hyperbilirubinemie (hoog bilirubinegehalte in bloed);
- cholestatische geelzucht (ophoping van gal, waardoor de huid of de ogen geel kleuren).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket op de fles en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht. Laat het droogmiddel in de fles (zie rubriek 6).

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ivosidenib. Elke tablet bevat 250 mg ivosidenib.
- De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose, croscarmellose-natrium, hypromellose-acetaat-succinaat, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, magnesiumstearaat, natriumlaurylsulfaat (E487), hypromellose, titaandioxide (E171), lactosemonohydraat, triacetine en indigokarmijn aluminiumpigment (E132) (zie rubriek 2 ‘Tibsovo bevat lactose en natrium’).

Hoe ziet Tibsovo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- De filmomhulde tabletten zijn blauw, ovaal met “IVO” aan de ene zijde en “250” aan de andere zijde.
- Tibsovo is beschikbaar in plastic flessen met 60 filmomhulde tabletten en een droogmiddel. De flessen zijn verpakt in een kartonnen doos. Elke doos bevat 1 fles.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrijk

Fabrikant

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy
Frankrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.