

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tibsovo 250 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 250 mg ivosidenib.

Hjälpämne med känd effekt

En filmdragerad tablett innehåller laktosmonohydrat motsvarande 9,5 mg laktos (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Blå, ovala, filmdragerade tabletter, cirka 18 mm långa, präglade med "IVO" på ena sidan och "250" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tibsovo i kombination med azacitidin är indicerat för behandling av vuxna patienter, med nyligen diagnosticerad akut myeloisk leukemi (AML) med mutationen isocitratdehydrogenas 1 (IDH1) R132, som inte är kandidater för vanlig induktionsbehandling med cytostatika (se avsnitt 5.1).

Monoterapi med Tibsovo är indicerat för behandling av vuxna patienter, med lokalt framskridet eller metastaserande kolangiokarcinom med mutationen IDH1 R132, som redan fått minst en tidigare systemisk behandling (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska inledas under överinseende av läkare med erfarenhet av läkemedelsbehandling mot cancer.

Innan patienterna tar Tibsovo, ska mutationen IDH1 R132 fastställas med ett lämpligt diagnostiskt test.

Dosering

Akut myeloisk leukemi

Den rekommenderade dosen är 500 mg ivosidenib (2 tabletter × 250 mg) peroralt en gång om dagen under dag 1–28 i respektive cykel.

Ivosidenib ska inledas i cykel 1 på dag 1, i kombination med azacitidin 75 mg/m² kroppsytta, intravenöst eller subkutant, en gång om dagen under dag 1–7 i respektive 28-dagarscykel. Den första

behandlingscykeln med azacitidin ska ges med 100 % av dosen. Det rekommenderas att patienterna genomgår minst 6 behandlingscykler.

Se den fullständiga produktinformationen för azacitidin för uppgifter om dess dosering och administreringssätt.

Behandlingen ska fortsätta tills sjukdomen progredierat eller tills behandlingen inte längre tolereras av patienten.

Kolangiokarcinom

Den rekommenderade dosen är 500 mg ivosidenib (2 tabletter × 250 mg) peroralt en gång om dagen.

Behandlingen ska fortsätta tills sjukdomen progredierat eller tills behandlingen inte längre tolereras av patienten.

Missade eller försenade doser

Om en dos missas eller inte tas på vanlig tid ska tabletterna tas så snart som möjligt inom 12 timmar efter den missade dosen. Två doser ska inte tas inom 12 timmar. Tabletterna ska tas som vanligt under påföljande dag.

Om en dos kräks upp ska inga ersättande tabletter tas. Tabletterna ska tas som vanligt under påföljande dag.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas före administrering samt övervakning

Elektrokardiografisk undersökning (EKG) ska utföras innan behandlingen påbörjas. Hjärtfrekvenskorrigerat QT (QTc) ska vara mindre än 450 ms före behandlingsstarten, och vid avvikande QT ska en grundlig, förnyad nytta–riskbedömning utföras inför eventuell insättning av ivosidenib. Vid förlängt QTc-intervall på mellan 480 och 500 ms ska behandling med ivosidenib inledas endast i undantagsfall och åtföljas av noggrann övervakning.

En EKG-undersökning måste utföras innan behandlingen påbörjas, minst en gång per vecka under de tre första behandlingsveckorna och därefter varje månad om QTc-intervallet fortfarande är ≤ 480 ms. Avvikelser i QTc-intervallet ska behandlas omgående (se tabell 1 och avsnitt 4.4). Vid symtom som tyder på förlängt QTc-intervall ska EKG-undersökning utföras på klinisk indikation.

Samtidig administrering av läkemedel kända för att förlänga QTc-intervallet, eller av måttliga eller starka CYP3A4-hämmare, kan öka risken för förlängning av QTc-intervallet och ska därför undvikas så långt det är möjligt vid behandling med Tibsovo. Om det inte finns något lämpligt alternativ, ska patienterna behandlas med försiktighet och övervakas noga med avseende på förlängning av QTc-intervallet. EKG-undersökning ska utföras före samtidig administrering, med veckovis övervakning i minst tre veckor och därefter på klinisk indikation (se nedan och avsnitt 4.4, 4.5 och 4.8).

Fullständig blodstatus och blodkemi ska bedömas innan behandlingen med Tibsovo påbörjas, samt minst en gång i veckan under den första månadens behandling, varannan vecka under den andra månaden och vid varje läkarbesök så länge behandlingen varar, på klinisk indikation.

Dosjustering vid samtidig administrering av måttliga eller starka CYP3A4-hämmare

Om det inte går att undvika användning av måttliga eller starka CYP3A4-hämmare ska den rekommenderade dosen av ivosidenib sänkas till 250 mg (1 tablett × 250 mg) en gång om dagen. Om den måttliga CYP3A4-hämmaren sätts ut, ska dosen av ivosidenib ökas till 500 mg efter minst 5 halveringstider av CYP3A4-hämmaren (se ovan och avsnitt 4.4 och 4.5).

Tabell 1 – rekommenderade dosjusteringar vid biverkningar

Biverkning	Rekommenderad åtgärd
Differentieringssyndrom (se avsnitt 4.4 och 4.8)	- Vid misstänkt differentieringssyndrom administreras systemiska kortikosteroider i minst tre dagar, och nedtrappning av dosen sker först efter att symtomen upphört. För tidig utsättning kan leda till att symtomen återkommer. - Inled hemodynamisk övervakning i minst tre dagar fram till dess att symtomen upphört. - Sätt ut Tibsovo om allvarliga tecken eller symtom består i mer än 48 timmar efter insättningen av systemiska kortikosteroider. - Återuppta behandlingen med 500 mg ivosidenib en gång om dagen när tecknen eller symtomen är måttliga eller minskade samt vid förbättring av det kliniska tillståndet.
Leukocytos (leukocytantal $> 25 \times 10^9/l$ eller en absolut ökning av det totala leukocytantalet $> 15 \times 10^9/l$ jämfört med baslinjen, se avsnitt 4.4 och 4.8)	- Inled behandling med hydroxikarbamid enligt klinikens vårdrutiner samt leukoferes om det är kliniskt indicerat. - Trappa ned dosen av hydroxikarbamid först efter att leukocytosen förbättrats eller upphört. För tidig utsättning kan leda till recidiv. - Avbryt behandlingen med Tibsovo om leukocytosen inte har förbättrats efter insättning av hydroxikarbamid. - Återuppta behandlingen med 500 mg ivosidenib en gång om dagen efter att leukocytosen har upphört.
Förlängt QTc-intervall > 480 till 500 ms (Grad 2, se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.8)	- Övervaka elektrolytnivåerna och ge tillskott på klinisk indikation. - Gå igenom och justera samtidig användning av läkemedel kända för att orsaka förlängning av QTc-intervallet (se avsnitt 4.5). - Avbryt användningen av Tibsovo tills QTc-intervallet återgår till ≤ 480 ms. - Återuppta behandlingen med 500 mg ivosidenib en gång om dagen efter att QTc-intervallet har återgått till ≤ 480 ms. - Övervaka EKG minst en gång per vecka i tre veckor och på klinisk indikation efter att QTc-intervallet har återgått till ≤ 480 ms.
Förlängning av QTc-intervallet > 500 ms (Grad 3, se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.8)	- Övervaka elektrolytnivåerna och ge tillskott på klinisk indikation. - Gå igenom och justera samtidig användning av läkemedel kända för att orsaka förlängning av QTc-intervallet (se avsnitt 4.5). - Avbryt behandlingen med Tibsovo och övervaka EKG med 24 timmars mellanrum tills QTc-intervallet återgår till ett värde inom 30 ms från baslinjevärdet eller ≤ 480 ms. - Vid en förlängning av QTc-intervallet till > 550 ms bör man, utöver den redan planerade utsättningen av ivosidenib, överväga att ställa patienten under kontinuerlig EKG-övervakning tills QTc återgår till värden på < 500 ms.

Tabell 1 – rekommenderade dosjusteringar vid biverkningar

Biverkning	Rekommenderad åtgärd
	- Återuppta behandlingen med 250 mg ivosidenib en gång om dagen efter att QTc-intervallet har återgått till ett värde inom 30 ms från baslinjevärdet eller ≤ 480 ms. - Övervaka EKG minst en gång per vecka i tre veckor och på klinisk indikation efter att QTc-intervallet har återgått till ett värde inom 30 ms från baslinjevärdet eller ≤ 480 ms. - Om en alternativ etiologi kan identifieras för förlängningen av QTc-intervallet kan dosen ökas till 500 mg ivosidenib en gång om dagen.
Förlängning av QTc-intervallet med tecken eller symtom på livshotande kammararytmi (Grad 4, se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.8)	Permanent utsättning av behandlingen.
Övriga biverkningar av grad 3 eller högre	- Sätt ut Tibsovo tills toxiciteten återgått till grad 1 eller lägre, eller till baslinjen, varefter administreringen återupptas med 500 mg om dagen (toxicitet av grad 3) eller 250 mg om dagen (toxicitet av grad 4). - Vid upprepade toxicitet av grad 3 (en andra gång) reduceras dosen av Tibsovo till 250 mg om dagen tills toxiciteten upphör, varefter dosen 500 mg om dagen återupptas. - Om toxicitet av grad 3 uppstår igen (en tredje gång), eller om toxicitet av grad 4 uppstår, ska Tibsovo sättas ut.

Grad 1 är lindrig, grad 2 är måttlig, grad 3 är allvarlig och grad 4 är livshotande.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (≥ 65 år, se avsnitt 4.8 och 5.2). Inga data finns tillgängliga för patienter i åldrarna 85 år eller äldre.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lindrigt ($\text{eGFR} \geq 60$ till < 90 ml/min/1,73 m²) eller måttligt ($\text{eGFR} \geq 30$ till < 60 ml/min/1,73 m²) nedsatt njurfunktion. Ingen rekommenderad dos av ivosidenib har fastställts för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion ($\text{eGFR} < 30$ ml/min/1,73 m²). Tibsovo ska användas med försiktighet till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion och denna patientgrupp ska övervakas noga (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh-klass A). Ingen rekommenderad dos har fastställts för patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh-klasserna B och C). Tibsovo ska användas med försiktighet till patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion och denna patientgrupp ska övervakas noga (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Tibsovo till barn och ungdomar < 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Tibsovo är avsett för oral användning.

Tabletterna ska tas en gång om dagen vid ungefär samma tidpunkt. Patienterna ska inte äta något inom 2 timmar före och 1 timme efter intag av tabletterna (se avsnitt 5.2). Tabletter ska sväljas hela med vatten.

Patienterna ska avrådas från intag av grapefrukt och grapefruktjuice under behandlingen (se avsnitt 4.5). Patienterna ska också avrådas från att svälja torkmedlet av kiselgel som finns i tablettburken (se avsnitt 6.5).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering av starka CYP3A4-inducerare eller av dabigatran (se avsnitt 4.5).

Medfött långt QT-syndrom.

Familjeanamnes på plötslig död eller polymorf kammararytmi.

QT/QTc-intervall > 500 ms oavsett korrigeringsmetod (se avsnitt 4.2 och 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Differentieringssyndrom hos patienter med akut myeloisk leukemi

Differentieringssyndrom har rapporterats efter behandling med ivosidenib (se avsnitt 4.8). Differentieringssyndrom kan vara livshotande eller dödligt om det inte behandlas (se nedan och avsnitt 4.2). Differentieringssyndrom förknippas med snabb proliferation och differentiering av myeloiska celler. Symtomen omfattar icke-infektiös leukocytos, perifert ödem, feber, dyspné, vätskeutgjutning i lungsäcken, hypotoni, hypoxi, lungödem, pneumonit, perikardiell utgjutning, hudutslag, hypervolemi, tumörlyssyndrom samt förhöjt kreatinin. Patienterna måste informeras om tecken och symtom på differentieringssyndrom, och rådas att omedelbart kontakta läkare om dessa skulle uppstå, liksom att de alltid måste ha patientkortet med sig.

Vid misstanke om differentieringssyndrom administreras systemiska kortikosteroider och hemodynamisk övervakning sätts in under minst tre dagar tills symtomen upphört.

Vid observerad leukocytos inleds behandling med hydroxikarbamid enligt klinikens vårdrutiner samt leukoferes, om det är kliniskt indicerat (se avsnitt 4.2).

Trappa ned dosen av kortikosteroider och hydroxikarbamid först efter att symtomen har upphört. Symtomen på differentieringssyndrom kan återkomma vid alltför tidig utsättning av behandlingen med kortikosteroider och/eller hydroxikarbamid. Avbryt behandlingen med Tibsovo om allvarliga tecken eller symtom kvarstår i mer än 48 timmar efter att behandlingen med systemiska kortikosteroider har satts in, och återuppta behandlingen med 500 mg ivosidenib en gång om dagen, när tecknen eller symtomen är måttliga eller minskade, samt vid förbättring av patientens kliniska tillstånd.

Förlängt QTc-intervall

Förlängning av QTc-intervallet har rapporterats efter behandling med ivosidenib (se avsnitt 4.8). En EKG-undersökning måste utföras innan behandlingen påbörjas, samt minst en gång per vecka under de tre första veckornas behandling och därefter varje månad om QTc-intervallet fortfarande är ≤ 480 ms (se avsnitt 4.2). Eventuella avvikelser ska behandlas omgående (se avsnitt 4.2). Vid symtom som tyder på QTc-förlängning ska EKG-undersökning utföras på klinisk indikation. Vid allvarliga

kräkningar och/eller diarré måste eventuella avvikelser i serumelektrolyterna bedömas, särskilt hypokalemi och magnesium.

Patienterna ska informeras om risken för QT-förlängning, dess tecken och symtom (palpitationer, yrsel, synkope eller till och med hjärtstillestånd) och rådas att omedelbart kontakta läkare om dessa skulle uppträda.

Samtidig administrering av läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet, eller av måttliga eller starka CYP3A4-hämmare, kan öka risken för förlängning av QTc-intervallet och ska undvikas så långt det är möjligt vid behandling med Tibsovo. Om det inte finns något lämpligt alternativ ska patienterna behandlas med försiktighet och övervakas noga med avseende på förlängning av QTc-intervallet. EKG-undersökning ska utföras före samtidig administrering, med veckovis övervakning i minst tre veckor och därefter på klinisk indikation. Den rekommenderade dosen av ivosidenib ska sänkas till 250 mg en gång om dagen, om samtidig användning av måttliga eller starka CYP3A4-hämmare inte kan undvikas (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Om administrering av furosemid (ett OAT3-substrat) är kliniskt indicerat för att behandla tecken eller symtom på differentieringssyndrom, ska patienterna övervakas noga med avseende på elektrolytrubbningar och förlängning av QTc-intervallet.

Patienter med kongestiv hjärtsvikt eller elektrolytrubbningar ska övervakas noga, genom regelbundna kontroller av EKG och elektrolyter, under behandlingen med ivosidenib. Behandlingen med Tibsovo ska sättas ut permanent om patienterna utvecklar förlängning av QTc-intervallet med tecken eller symtom på livshotande arytm (se avsnitt 4.2).

Ivosidenib ska användas med försiktighet till patienter med albuminnivåer under de normala samt till underviktiga patienter.

Allvarligt nedsatt njurfunktion

Säkerhet och effekt har inte fastställts för ivosidenib hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Tibsovo ska användas med försiktighet till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion och denna patientgrupp ska övervakas noga (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt har inte fastställts för ivosidenib hos patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh-klasserna B och C). Tibsovo ska användas med försiktighet till patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion och denna patientgrupp ska övervakas noga (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Tibsovo ska användas med försiktighet till patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh-klass A) (se avsnitt 4.8)

CYP3A4-substrat

Ivosidenib inducerar CYP3A4 och kan därför minska den systemiska exponeringen av CYP3A4-substrat. Patienterna ska övervakas med avseende på förlorad antimykotisk effekt ifall användning av itraconazol eller ketokonazol inte kan undvikas (se avsnitt 4.5).

Fertila kvinnor och preventivmedel

Fertila kvinnor ska genomgå ett graviditetstest innan behandlingen med Tibsovo inleds och undvika att bli gravida under behandlingen (se avsnitt 4.6).

Fertila kvinnor, liksom män med fertila kvinnliga partners, ska använda en effektiv preventivmetod under behandlingen med Tibsovo och i minst en månad efter den sista dosen.

Ivosidenib kan minska de systemiska koncentrationerna av hormonella preventivmedel. Samtidig användning av ett barriärpreventivmedel rekommenderas därför (se avsnitt 4.5 och 4.6).

Laktosintolerans

Tibsovo innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels inverkan på ivosidenib

Starka inducerare av CYP3A4

Ivosidenib är ett substrat för CYP3A4. Samtidig administrering av starka inducerare av CYP3A4 (exempelvis karbamazepin; fenobarbital; fenytoin; rifampicin; johannesört, *Hypericum perforatum*) förväntas minska plasmakoncentrationerna av ivosidenib och är kontraindicerade under behandling med Tibsovo (se avsnitt 4.3). Inga kliniska studier har utförts för att utvärdera farmakokinetiken hos ivosidenib vid närvaro av en CYP3A4-inducerare.

Måttliga eller starka hämmare av CYP3A4

Administrering av en enkeldos på 250 mg ivosidenib samt 200 mg itraconazol en gång om dagen i 18 dagar till friska försökspersoner ökade AUC för ivosidenib med 169 % (90 % KI: 145, 195) utan förändring av C_{max} . Samtidig administrering av måttliga eller starka hämmare av CYP3A4 ökar plasmakoncentrationerna av ivosidenib. Detta kan öka risken för förlängning av QTc-intervallet, och lämpliga alternativ som inte är måttliga eller starka hämmare av CYP3A4 bör övervägas så långt det är möjligt vid behandling med Tibsovo. Om det inte finns något lämpligt alternativ, ska patienterna behandlas med försiktighet och övervakas noga med avseende på förlängning av QTc-intervallet. Om det inte går att undvika användning av måttliga eller starka hämmare av CYP3A4, ska den rekommenderade dosen av ivosidenib sänkas till 250 mg en gång om dagen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

- Måttliga hämmare av CYP3A4 är exempelvis aprepitant, ciklosporin, diltiazem, erytromycin, flukonazol, grapefrukt och grapefruktjuice, isavukonazol, verapamil och atazanavir.
- Starka hämmare av CYP3A4 är exempelvis klaritromycin, itraconazol, ketokonazol, posakonazol, ritonavir och vorikonazol.

Läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet

Samtidig administrering av läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet (exempelvis antiarytmika, fluorokinoloner, 5-HT₃-receptorantagonister eller triazolantimykotika) kan öka risken för förlängning av QTc-intervallet och ska undvikas så långt det är möjligt vid behandling med Tibsovo. Om det inte finns något lämpligt alternativ, ska patienterna behandlas med försiktighet och övervakas noga med avseende på förlängning av QTc-intervallet (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Inverkan av ivosidenib på andra läkemedel

Interaktioner med transportörer

Ivosidenib är en hämmare av P-gp och har potential att inducera P-gp. Det kan därför ändra den systemiska exponeringen för aktiva substanser som transporteras företrädesvis av P-gp (exempelvis dabigatran). Samtidig administrering av dabigatran är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Ivosidenib hämmar OAT3, organisk anjontransporterande polypeptid 1B1 (OATP1B1) samt organisk anjontransporterande polypeptid 1B3 (OATP1B3). Ivosidenib kan därför öka den systemiska exponeringen för substrat för OAT3 eller OATP1B1/1B3. Samtidig administrering av substrat för OAT3 (exempelvis bensylpenicillin och furosemid) eller känsliga substrat för OATP1B1/1B3 (exempelvis atorvastatin, pravastatin och rosuvastatin) ska undvikas så långt det är möjligt under behandling med Tibsovo (se avsnitt 5.2). Om det inte finns något lämpligt alternativ ska patienterna behandlas med försiktighet. Om administrering av furosemid är kliniskt indicerat för att behandla tecken eller symtom på differentieringssyndrom, ska patienterna övervakas noga med avseende på elektrolytrubbningar och förlängning av QTc-intervallet.

Induktion av enzymer

Cytokrom P450-enzym (CYP)

Ivosidenib inducerar CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 och kan inducera CYP2C19. Ivosidenib kan därför minska den systemiska exponeringen för substrat för dessa enzymer. Lämpliga alternativ som inte är substrat för CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 eller CYP2C9 med smalt terapeutiskt index, eller substrat för CYP2C19, ska övervägas vid behandling med Tibsovo. Patienterna ska övervakas med avseende på försämrad effekt av substraten, ifall sådana läkemedel inte kan undvikas (se avsnitt 5.2).

- CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt index är exempelvis alfentanil, ciklosporin, everolimus, fentanyl, pimozid, kinidin, sirolimus, takrolimus och atazanavir.
- CYP2B6-substrat med smalt terapeutiskt index är exempelvis cyklofosfamid, ifosfamid och metadon.
- CYP2C8-substrat med smalt terapeutiskt index är exempelvis paklitaxel, pioglitazon och repaglinid.
- CYP2C9-substrat med smalt terapeutiskt index är exempelvis fenytoin och warfarin.
- CYP2C19-substrat är exempelvis omeprazol.

Itrakonazol eller ketokonazol ska inte användas samtidigt med Tibsovo på grund av en förväntad förlust av den antimykotiska effekten.

Ivosidenib kan minska de systemiska koncentrationerna av hormonella preventivmedel. Samtidig användning av ett barriärpreventivmedel rekommenderas därför i minst en månad efter den sista dosen (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Uridindifosfat-glukuronosyltransferaser (UGT)

Ivosidenib har potential att inducera UGT och kan därmed minska den systemiska exponeringen för substrat för dessa enzymer (till exempel lamotrigin och raltegravir). Lämpliga alternativ som inte är UGT-substrat ska övervägas vid behandling med Tibsovo. Patienterna skall övervakas med avseende på försämrad effekt av UGT-substrat, ifall sådana läkemedel inte kan undvikas (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor och preventivmedel

Fertila kvinnor ska genomgå ett graviditetstest innan behandlingen med Tibsovo inleds och undvika att bli gravida under behandlingen (se avsnitt 4.4).

Fertila kvinnor, liksom män med fertila kvinnliga partners, ska använda en effektiv preventivmetod under behandlingen med Tibsovo och i minst en månad efter den sista dosen.

Ivosidenib kan minska de systemiska koncentrationerna av hormonella preventivmedel. Samtidig användning av en alternativ preventivmetod, exempelvis ett barriärpreventivmedel, rekommenderas därför (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Graviditet

Det finns inga adekvata data om användning av ivosidenib hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Tibsovo rekommenderas inte under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder effektiva preventivmedel. Patienterna ska informeras om en möjlig risk för fostret, om detta läkemedel används under graviditet eller om en patient (eller kvinnlig partner till en manlig patient) blir gravid under behandlingen, eller under en månads tid efter den sista dosen.

Amning

Det är okänt om ivosidenib och dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Inga djurstudier har utförts för att utvärdera utsöndringen av ivosidenib och dess metaboliter i mjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Amning ska avbrytas under behandling med Tibsovo och i minst en månad efter den sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga data om ivosidenibs inverkan på fertiliteten hos människa. Inga djurstudier har utförts för att bedöma ivosidenibs inverkan på fertiliteten. Önskade effekter på fortplantningsorganen observerades i en 28 dagar lång toxicitetsstudie med upprepad dosering (se avsnitt 5.3). Den kliniska relevansen av dessa effekter är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ivosidenib har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet och yrsel har rapporterats hos vissa patienter som tagit ivosidenib (se avsnitt 4.8), vilket ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Nyligen diagnostiserad akut myeloisk leukemi i kombination med azacitidin

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna var kräkningar (40 %), neutropeni (31 %), trombocytopeni (28 %), förlängt QT-intervall på EKG (21 %) samt insomni (19 %).

De vanligaste allvarliga biverkningarna var differentieringssyndrom (8 %) samt trombocytopeni (3 %).

Hos patienter som behandlats med ivosidenib i kombination med azacitidin var frekvensen av behandlingsavbrott till följd av biverkningar 6 %. Biverkningar som ledde till behandlingsavbrott var förlängt QT-intervall på EKG (1 %), insomni (1 %), neutropeni (1 %) samt trombocytopeni (1 %).

Frekvensen för avbruten dosering av ivosidenib till följd av biverkningar var 35 %. De vanligaste biverkningarna som medförde avbruten dosering var neutropeni (24 %), förlängt QT-intervall på EKG (7 %), trombocytopeni (7 %), leukopeni (4 %) samt differentieringssyndrom (3 %).

Frekvensen för dosminskning av ivosidenib till följd av biverkningar var 19 %. Biverkningar som ledde till dosreduktion var förlängt QT-intervall på EKG (10 %), neutropeni (8 %) samt trombocytopeni (1 %).

Tabell över biverkningar

Samtliga biverkningsfrekvenser är baserade på studien AG120-C-009 som omfattade 72 patienter, med nyligen diagnostiserad AML, som randomiserats till och behandlats med ivosidenib (500 mg per dag) i kombination med azacitidin. Mediantid för behandlingen med Tibsovo var 8 månader (intervall: 0,1 till 40,0 månader). Samtliga biverkningsfrekvenser är baserade på total förekomst av biverkningar oavsett orsak, där en andel av händelserna i samband med en biverkning kan ha andra orsaker än ivosidenib, exempelvis själva sjukdomen, övriga läkemedel eller orelaterade orsaker.

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$). Inom respektive frekvensgruppering presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2 – Läkemedelsbiverkningar rapporterade för patienter med nyligen diagnostiserad AML och behandling med ivosidenib i kombination med azacitidin i den kliniska studien AG120-C-009 (N=72)

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Differentieringssyndrom, leukocytos, trombocytopeni, neutropeni
	Vanliga	Leukopeni
Psykiatriska sjukdomar	Mycket vanliga	Insomni
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk, yrsel
	Vanliga	Perifer neuropati
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Kräkningar ¹
	Vanliga	Orofaryngeal smärta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Smärta i extremiteter, artralgi, ryggsmärta
Utredningar	Mycket vanliga	Förlängt QT på elektrokardiogram

¹ Grupperad term som innefattar kräkningar och kväljning.

Tidigare behandlat, lokalt framskridet eller metastaserande kolangiokarcinom

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna var utmattning (43 %), illamående (42 %), buksmärta (35 %), diarré (35 %), minskad aptit (24 %), ascites (23 %), kräkningar (23 %), anemi (19 %) och hudutslag (15 %).

De vanligaste allvarliga biverkningarna var ascites (2 %), hyperbilirubinemi (2 %) och gulsot vid gallstas (2 %).

Hos patienter som behandlats med ivosidenib var frekvensen av behandlingsavbrott till följd av biverkningar 2 %. Biverkning som medfört utsättning av läkemedlet var ascites (1 %) och hyperbilirubinemi (1 %).

Frekvensen för avbruten dosering av ivosidenib till följd av biverkningar var 16 %. De vanligaste biverkningar som medförde avbruten dosering var hyperbilirubinemi (3 %), förhöjt alaninaminotransferas (3 %), förhöjt aspartataminotransferas (3 %), ascites (2 %) samt utmattning (2 %).

Frekvensen för dosminskning av ivosidenib till följd av biverkningar var 4 %. Biverkningar som ledde till dosminskning var förlängt QT-intervall på EKG (3 %) samt perifer neuropati (1 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningsfrekvenserna är baserade på studien AG120-C-005 som omfattade 123 patienter, med tidigare behandlat, lokalt framskridet eller metastaserande kolangiokarcinom, vilka randomiserats till och behandlats med 500 mg ivosidenib en gång om dagen. Mediantid för behandlingen med Tibsovo var 2,8 månader (intervall: 0,1 till 45,1 månader; medelvärde (standardavvikelse [SD]) 6,7 (8,2) månader).

Samtliga biverkningsfrekvenser är baserade på total förekomst av biverkningar oavsett orsak, där en andel av händelserna i samband med en biverkning kan ha andra orsaker än ivosidenib, exempelvis själva sjukdomen, övriga läkemedel eller orelaterade orsaker.

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$). Inom respektive frekvensgruppering presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3 – Läkemedelsbiverkningar rapporterade för patienter, med lokalt framskridet eller metastaserande kolangiokarcinom, behandlade med ivosidenib i den kliniska studien AG120-C-005 (N = 123)

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Anemi
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Minskad aptit
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Perifer neuropati, huvudvärk
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Ascites, diarré, kräkningar, illamående, buksmärta
Lever och gallvägar	Vanliga	Gulsot vid gallstas, hyperbilirubinemi
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag ¹
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	Mycket vanliga	Utmattning
	Vanliga	Fall
Utredningar	Mycket vanliga	Förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt bilirubin i blod
	Vanliga	Förlängt QT på elektrokardiogram, förhöjt alaninaminotransferas, minskat leukocytantal, minskat trombocytantal

¹ De grupperade termerna omfattar hudutslag, makulopapulärt hudutslag, erytem, makulärt hudutslag, exfoliativ generaliserad dermatit, läkemedelsutslag och läkemedelsöverkänslighet.

Beskrivning av biverkningar i urval

Differentieringssyndrom hos patienter med akut myeloisk leukemi (se avsnitt 4.2 och 4.4)

I studien AG120-C-009, där 72 patienter med nyligen diagnosticerad AML behandlades med Tibsovo i kombination med azacitidin, fick 14 % differentieringssyndrom. Ingen patient avbröt behandlingen med ivosidenib på grund av differentieringssyndrom, och doseringsavbrott (3 %) för att hantera tecken eller symtom blev nödvändigt hos en minoritet av patienterna. Av de 10 patienter som fick differentieringssyndrom tillfrisknade samtliga efter behandling eller efter avbruten dosering av Tibsovo. Mediantiden till debut av differentieringssyndrom var 20 dagar. Differentieringssyndrom förekom så tidigt som tre dagar och upp till 46 dagar efter att behandlingen inletts i samband med kombinationsbehandling.

Förlängning av QTc-intervallet (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5)

I studien AG120-C-009, hos de 72 patienterna med nyligen diagnostiserad AML och behandling med ivosidenib i kombination med azacitidin, rapporterades förlängt QT på elektrokardiogram hos 21 %; 11 % fick biverkningar av grad 3 eller högre. Baserat på analysen av EKG befanns 15 % av

patienterna, med behandling med ivosidenib i kombination med azacitidin, som fått minst en EKG-bedömning efter baslinjen, ha ett QTc-intervall > 500 ms och 24 % hade en ökning av QTc från baslinjen med > 60 ms. En procent (1 %) av patienterna avbröt behandlingen med ivosidenib till följd av förlängt QT på elektrokardiogram; doseringsavbrott och dosreduktion krävdes för 7 % respektive 10 % av patienterna. Mediantiden till debut av QT-förlängning hos patienter behandlade med ivosidenib var 29 dagar. Förlängt QT på elektrokardiogram förekom så tidigt som 1 dag och upp till 18 månader efter behandlingsstarten.

I studien AG120-C-005, hos de 123 patienterna med lokalt framskriden eller metastaserande kolangiokarcinom som behandlades med ivosidenib som monoterapi, rapporterades förlängt QT på elektrokardiogram hos 10 %; 2 % fick biverkningar av grad 3 eller högre. Enligt en analys av EKG-undersökningarna hade 2 % av patienterna ett QTc-intervall på > 500 ms och 5 % en förlängning av QTc-intervallet med > 60 ms från baslinjen. Hos 3 % av patienterna krävdes dosreduktion för att hantera tecknen eller symtomen. Mediantiden till debut av QT-förlängning hos patienter behandlade med ivosidenib som monoterapi var 28 dagar. Förlängt QT på elektrokardiogram förekom så tidigt som 1 dag och upp till 23 månader efter behandlingsstarten.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt har inte fastställts för ivosidenib hos patienter med måttligt och allvarligt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh-klass B och C). En trend mot högre förekomst av biverkningar observerades hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh-klass A) (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

I händelse av överdosering är det sannolikt att toxiciteten visar sig som en försämring av de biverkningar som är förknippade med ivosidenib (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas noga och ges lämplig stödjande vård (se avsnitt 4.2 och 4.4). Det finns ingen specifik antidot mot överdosering av ivosidenib.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel; isocitratdehydrogenas (IDH)-hämmare
ATC-kod: L01XM02

Verkningsmekanism

Ivosidenib är en hämmare av det muterade IDH1-enzymet. Det muterade IDH1-enzymet omvandlar alfa-ketoglutarat (α -KG) till 2-hydroxiglutarat (2-HG) vilket blockerar celldifferentieringen och främjar karcinogenesen både vid hematologiska och icke-hematologiska maligniteter. Ivosidenibs verkningsmekanism, utöver dess förmåga att minska 2-HG och återställa celldifferentieringen, är inte helt klarlagt för de olika indikationerna.

Farmakodynamisk effekt

Multipla doser av ivosidenib 500 mg om dagen minskade plasmakoncentrationerna av 2-HG, hos patienter med hematologiska maligniteter och kolangiokarcinom med muterat IDH1, till nivåer i

närheten av vad som observerats hos friska försökspersoner. I benmärgen hos patienter med hematologiska maligniteter, och i tumörbiopsier från patienter med kolangiokarcinom, var de genomsnittliga (variationskoefficient i procent) minskningarna av 2-HG-koncentrationerna 93,1 % (11,1 %) respektive 82,2 % (32,4 %).

Genom en koncentration–QTc-modell för ivosidenib förutsades en koncentrationsberoende förlängning av QTc-intervallet på ungefär 17,2 ms (90 % KI: 14,7; 19,7) vid steady state $C_{\max}$ enligt en analys av 173 AML-patienter som fick 500 mg ivosidenib en gång om dagen. En koncentrationsberoende förlängning av QTc-intervallet på ungefär 17,2 ms (90 % KI: 14,3; 20,2) observerades vid steady state $C_{\max}$ efter en daglig dos på 500 mg, enligt en analys av 101 patienter med kolangiokarcinom som fick 500 mg ivosidenib om dagen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Klinisk effekt

Nyligen diagnostiserad akut myeloisk leukemi i kombination med azacitidin

Tibsovos effekt och säkerhet utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk multicenterstudie (AG120-C-009). I prövningen deltog 146 vuxna patienter, med tidigare obehandlad AML med IDH1-mutation, vilka inte hade möjlighet att genomgå cytostatikabehandling med intensiv induktion, med anledning av minst ett av följande kriterier: 75 år eller äldre; funktionsstatus enligt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) på 2; allvarlig hjärtsjukdom eller lungsjukdom; nedsatt leverfunktion med bilirubin > 1,5 gånger den övre normalgränsen; kreatininclearance < 45 ml/min; eller annan samsjuklighet. Genmutationsanalys utfördes med analysen Abbott RealTime™ IDH1 för samtliga patienter, på benmärg och/eller perifert blod, för central bekräftelse av IDH1-mutationen. Patienterna randomiserades till att få antingen 500 mg Tibsovo eller motsvarande placebo peroralt en gång om dagen, i kombination med 75 mg/m²/dag azacitidin subkutant eller intravenöst under en veckas tid var fjärde vecka fram till studiens slut, sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Medianåldern för de patienter som behandlades med Tibsovo var 76 år (intervall: 58 till 84); 58 % var män; 21 % var asiater, 17 % var vita, 61 % var utan rapporterad etnicitet; och de hade en ECOG-aktivitetsstatus på 0 (19 %), 1 (44 %) eller 2 (36 %). Sjuttiofem procent av patienterna hade AML *de novo*. Över lag hade patienterna dokumenterat gynnsam (4 %), måttlig (67 %) eller dålig/övrig (26 %) cytogenetisk risk enligt prövarnas bedömning, baserad på riktlinjer för klinisk praktik inom onkologi (2017) från National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Effekten baserades på det primära effektmåttet händelsefri överlevnad (EFS), mätt från randomiseringsdagen fram till behandlingssvikt, recidiv efter remission eller dödsfall oavsett orsak. Behandlingssvikt definierades som ej uppnådd fullständig remission (CR) i vecka 24. Total överlevnad (OS), grad av CR, CR + CR med delvis hematologisk remissionsgrad (CR + CRh) och objektiv svarsfrekvens (ORR) var viktiga sekundära effektmått (tabell 4 och figur 1).

Tabell 4 – Effektnät för patienter med nyligen diagnostiserad AML i kombination med azacitidin

Effektmått	Ivosidenib (500 mg per dag) + azacitidin N = 72	Placebo + azacitidin N = 74
Händelsefri överlevnad, händelser (%)	46 (63,9)	62 (83,8)
Behandlingssvikt	42 (58,3)	59 (79,7)
Recidiv	3 (4,2)	2 (2,7)
Dödsfall	1 (1,4)	1 (1,4)
Risikkvot ¹ (95 % KI)	0,33 (0,16; 0,69)	
OS-händelser (%)	28 (38,9)	46 (62,2)
Median-OS (95 % KI) i månader	24,0 (11,3; 34,1)	7,9 (4,1; 11,3)
Risikkvot ¹ (95 % KI)	0,44 (0,27; 0,73)	

Tabell 4 – Effektnät för patienter med nyligen diagnostiserad AML i kombination med azacitidin

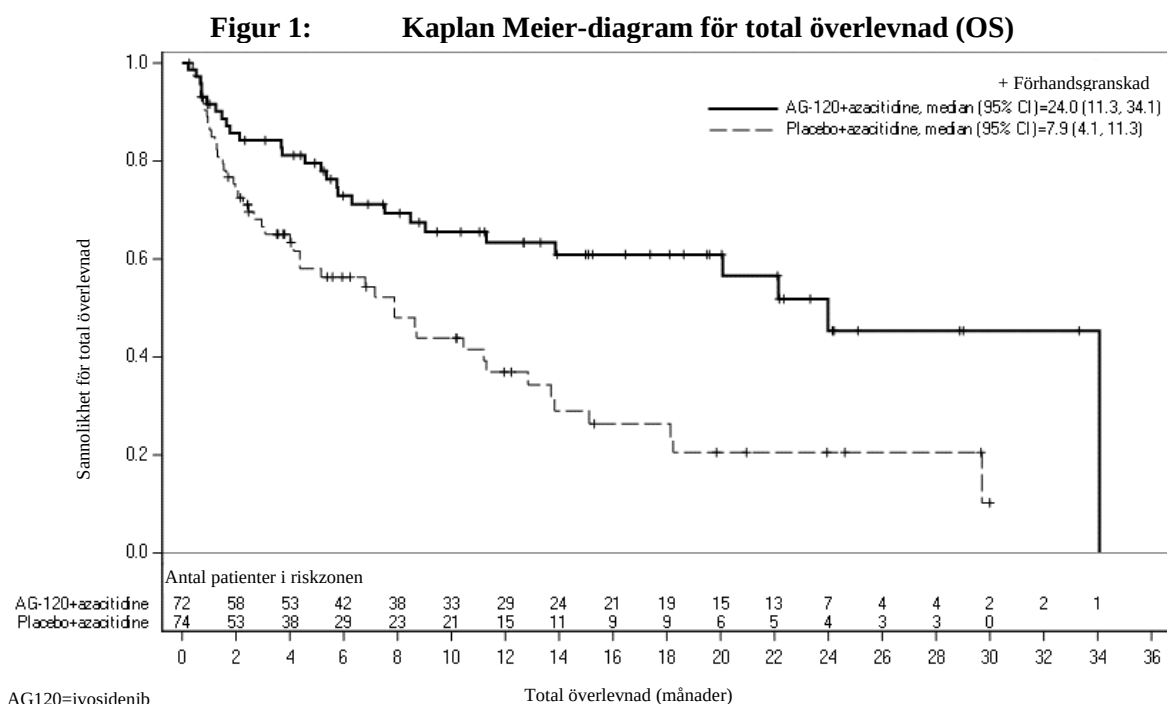
Effektmått	Ivosidenib (500 mg per dag) + azacitidin N = 72	Placebo + azacitidin N = 74
CR, n (%)	34 (47,2)	11 (14,9)
95 % KI ²	(35,3; 59,3)	(7,7; 25,0)
Oddsquot ³ (95 % KI)	4,76 (2,15; 10,50)	
grad av CR + CRh, n (%)	38 (52,8)	13 (17,6)
95 % KI ²	(40,7; 64,7)	(9,7; 28,2)
Oddsquot ³ (95 % KI)	5,01 (2,32; 10,81)	
grad av CR + CRi, n (%)	39 (54,2)	12 (16,2)
95 % KI ²	(42,0; 66,0)	(8,7; 26,6)
Oddsquot ³ (95 % KI)	5,90 (2,69; 12,97)	

KI = konfidensintervall; CR = fullständig remission; CRh = fullständig remission med delvis hematologisk återhämtning; CRi = fullständig remission med ofullständig hematologisk återhämtning; CRp = ofullständig återhämtning av trombocyter; MLFS = morfologiskt leukemifritt tillstånd; OS = total överlevnad; PR = partiellt behandlingssvar.

¹ Riskkvoten uppskattas med hjälp av Cox proportionella riskmodell, stratifierad enligt randomiseringens stratifieringsfaktorer (AML-status och geografisk region) med PBO+AZA som nämnare.

² KI för procentandel beräknas med Cloppers och Pearsons metod (exakta binomialmetoden).

³ Cochran–Mantel–Haenszels (CMH) estimat av oddsquoten beräknas med PBO+AZA som denominator.



En uppdaterad OS-analys, utförd vid 64,2 % (N = 95) av händelserna, bekräftade en fördel av Tibsovo i kombination med azacitidin jämfört med placebo i kombination med azacitidin med en median-OS på 29,3 månader jämfört med 7,9 månader (HR = 0,42; 95 % KI: 0,27 till 0,65).

Tidigare behandlat, lokalt framskridet eller metastaserande kolangiokarcinom

Effekten av Tibsovo utvärderades i en randomiserad (2:1), dubbelblind, placebokontrollerad klinisk multicenterprövning i fas 3 (studie AG120-C-005). I prövningen deltog 185 vuxna patienter, med lokalt framskridet eller metastaserande kolangiokarcinom med en IDH1 R132-mutation, vars sjukdom progredierat efter minst en men högst två föregående behandlingsregimer varav minst en hade innefattat gemcitabin eller 5-FU, och med en förväntad överlevnad på ≥ 3 månader.

Patienterna randomiserades till att få antingen 500 mg Tibsovo peroralt en gång om dagen, eller motsvarande placebo, fram till sjukdomsprogression eller utveckling av oacceptabel toxicitet. Randomiseringen stratifierades efter antalet föregående behandlingar (1 eller 2). Lämpliga patienter som randomiserats till placebo gavs möjlighet att gå över till att få Tibsovo, sedan prövaren bedömt att det förelåg en radiografiskt konstaterad sjukdomsprogression. Genmutationsanalys, för central bekräftelse av IDH1-mutationen, utfördes med Oncomine™ Dx Target Test på biopsier av tumörvävnad från samtliga deltagare.

Medianåldern var 62 år (intervall: 33 till 83). Majoriteten av patienterna var kvinnor (63 %), 57 % var vita och 37 % hade en ECOG-aktivitetsstatus på 0 (37 %) eller 1 (62 %). Alla patienter hade genomgått minst en föregående behandlingslinje med systemisk terapi och 47 % hade genomgått två. De flesta patienterna hade intrahepatiskt kolangiokarcinom (91 %) vid diagnostillfället och 92 % hade metastaserande sjukdom. I de båda behandlingsgrupperna hade 70 % en R132C-mutation, 15 % en R132L-mutation, 12 % en R132G-mutation, 1,6 % en R132S-mutation och 1,1 % en R132H-mutation.

Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS) enligt bedömning vid en oberoende radiologisk klinik (IRC), i enlighet med RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) v. 1.1, vilket definieras som tiden från randomisering fram till sjukdomsprogression eller dödsfall, oavsett orsak.

Total överlevnad (OS) var ett sekundärt effektmått. I och med att protokollet medgav det, fördes en stor andel (70,5 %) av patienterna i placebogruppen över till att få Tibsovo, sedan prövaren bedömt att det förelåg en radiografiskt konstaterad sjukdomsprogression.

Effektresultaten summeras i tabell 5.

Tabell 5 – Effektnät för patienter med lokalt framskridet eller metastaserande kolangiokarcinom

Effektmått	Ivosidenib (500 mg per dag)	Placebo
Progressionsfri överlevnad (PFS) enligt IRC-bedömning	N = 124	N = 61
Händelser, n (%)		
Progredierande sjukdom	76 (61)	50 (82)
Dödsfall	64 (52)	44 (72)
	12 (10)	6 (10)
Median-PFS, månader (95 % KI)	2,7 (1,6; 4,2)	1,4 (1,4; 1,6)
Riskkvot (95 % KI)¹	0,37 (0,25; 0,54)	
P-värde²	< 0,0001	
PFS-grad (%)³		
6 månader	32,0	NE
12 månader	21,9	NE
Total överlevnad⁴	N = 126	N = 61
Dödsfall, n (%)	100 (79)	50 (82)
Median-OS (månader, 95 % KI)	10,3 (7,8; 12,4)	7,5 (4,8; 11,1)
Riskkvot (95 % KI)¹	0,79 (0,56; 1,12)	
P-värde²	0,093	

IRC: oberoende radiologisk klinik; KI: konfidensintervall; NE = kan inte beräknas.

¹ Riskkvoten beräknas från en stratifierad Cox-regressionsmodell. Stratifieringsfaktorn är antalet föregående behandlingar vid randomiseringen.

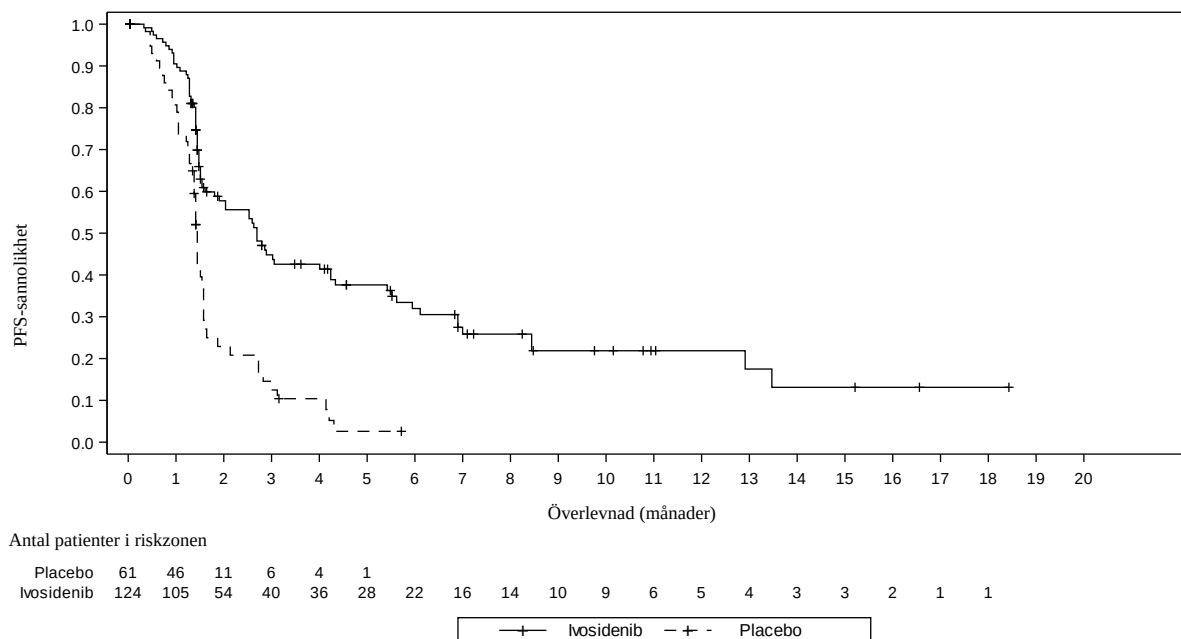
² p-värdet beräknas från det ensidiga stratifierade log-ranktestet utan justering för crossover.

Stratifieringsfaktorn är antalet föregående behandlingar vid randomiseringen.

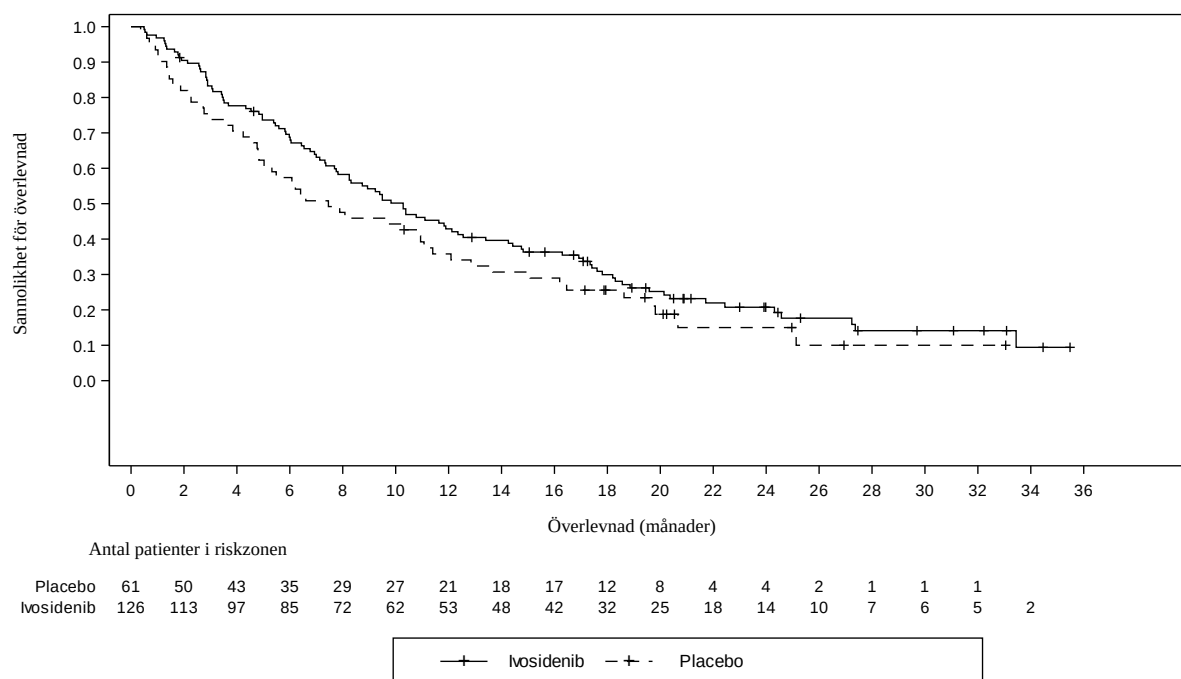
³ Baserat på en Kaplan–Meier-beräkning. Inga patienter som randomiserats till att få placebo uppnådde en PFS på 6 månader eller längre.

⁴ OS-resultaten är baserade på den slutliga analysen av OS (baserat på 150 dödsfall; slutpunkt för data: 31 maj 2020) vilket inträffade 16 månader efter den slutliga analysen av PFS (slutpunkt för data: 31 januari 2019).

Figur 2: Kaplan–Meier-diagram över progressionsfri överlevnad (PFS) per IRC



Figur 3: Kaplan–Meier-diagram över total överlevnad



Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Tibsovo för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av akut myeloid leukemi, för behandling av alla tillstånd i kategorin maligna neoplastiska sjukdomar (undantaget tumörer i det centrala nervsystemet, hematopoetiska tumörer och tumörer i lymfatisk vävnad) samt för behandling av maligna neoplastiska sjukdomar i det centrala nervsystemet (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Sammanlagt 10 kliniska studier har bidragit till karakteriseringen av ivosidenibs kliniska farmakologi. Fem studier har utförts på friska försökspersoner och tre studier har utförts på patienter med framskridna maligniteter varav två studier på patienter med kolangiokarcinom. Två studier har utförts på patienter med nyligen diagnostiserad AML som fick ivosidenib i kombination med azacitidin. Farmakokinetiska effektmått har blivit bedömda i plasma och urin. Farmakodynamiska effektmått har blivit bedömda i plasma, urin, tumörbiopsi samt benmärg (endast i studier av patienter med framskridna maligniteter).

Farmakokinetiken för 500 mg ivosidenib vid steady state var jämförbar mellan patienter med nyligen diagnostiserad AML och kolangiokarcinom.

Absorption

Efter en enstaka peroral dos på 500 mg var mediantiden till C_{max} (T_{max}) cirka 2 timmar hos nyligen diagnostiserade AML-patienter som behandlades med en kombination av ivosidenib och azacitidin, liksom hos patienter med kolangiokarcinom.

Hos patienter med nyligen diagnostiserad AML som behandlats med en kombination av ivosidenib (500 mg daglig dos) och azacitidin var genomsnittlig C_{max} vid steady state 6 145 ng/ml (CV%: 34) och genomsnittlig AUC vid steady state var 106 326 ng*h/ml (CV%: 41).

Hos patienter med kolangiokarcinom var medelvärde för C_{max} 4 060 ng/ml (%CV: 45) efter en enkeldos på 500 mg och 4 799 ng/ml (CV%: 33) vid steady state för 500 mg dagligen. AUC var 86,382 ng*h/ml (CV%: 34).

Akkumulationskvoterna var cirka 1,6 för AUC och 1,2 för C_{max} hos patienter med nyligen diagnostiserad AML som behandlats med en kombination av ivosidenib och azacitidin, och cirka 1,5 för AUC och 1,2 för C_{max} hos patienter med kolangiokarcinom, under en månads tid, när ivosidenib administrerades med dosen 500 mg om dagen. Steady state-nivåer i plasma uppnåddes inom 14 dagar med dosering en gång om dagen.

Signifikanta öknings av C_{max} för ivosidenib (med cirka 98 %; 90 % KI: 79, 119) och AUC_{inf} (med cirka 25 %) observerades efter administrering av en engångsdos tillsammans med en fettrik måltid (cirka 900 till 1 000 kalorier, 56 till 60 % fett) till friska försökspersoner (se avsnitt 4.2).

Distribution

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys befanns den skenbara distributionsvolymen för ivosidenib vid steady state (V_c/F) vara 3,20 l/kg (CV%: 47,8) hos patienter som nyligen diagnostiserats med AML och behandlats med en kombination av ivosidenib och azacitidin, och 2,97 l/kg (CV%: 25,9) hos patienter med kolangiokarcinom som behandlats med ivosidenib som monoterapi.

Metabolism

Ivosidenib utgjorde den övervägande beståndsdelen (> 92 %) av total radioaktivitet i plasma hos friska försökspersoner. Det metaboliseras huvudsakligen på oxidativ väg, till stor del medierat av CYP3A4 med mindre bidrag från N-dealkylering och hydrolys.

Ivosidenib inducerar CYP3A4 (inkluderat den egna metabolismen), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 och kan inducera CYP2C19 och UGT. Ivosidenib kan därför minska den systemiska exponeringen för substrat för dessa enzymer (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.6).

Ivosidenib är en hämmare av P-gp *in vitro* och har potential att inducera P-gp. Ivosidenib kan därför ändra den systemiska exponeringen för aktiva substanser som transporteras företrädesvis av P-gp (se avsnitt 4.3 och 4.5).

In vitro-data tyder på att ivosidenib har en potential att hämma OAT3, OATP1B1 och OATP1B3 vid kliniskt relevanta koncentrationer och kan därför öka den systemiska exponeringen för substrat för OAT3, OATP1B1 eller OATP1B3 (se avsnitt 4.5).

Eliminering

Hos patienter med nyligen diagnosticerad AML, som behandlats med en kombination av ivosidenib och azacitidin, befanns genomsnittlig synbar clearance för ivosidenib vara 4,6 l/timme (35 %) med en genomsnittlig terminal halveringstid på 98 timmar (42 %).

Hos patienter med kolangiokarcinom befanns genomsnittlig skenbar clearance för ivosidenib vara 6,1 l/timme (31 %) med en genomsnittlig terminal halveringstid på 129 timmar (102 %).

Hos friska försökspersoner återfanns 77 % av en peroral engångsdos ivosidenib i feces varav 67 % återvanns i oförändrad form. Cirka 17 % av en peroral engångsdos återfanns i urinen varav 10 % återvanns i oförändrad form.

Linjäritet/icke-linjäritet

AUC och C_{max} för ivosidenib ökade mindre än dosproportionellt i dosintervallet 200 mg till 1 200 mg en gång om dagen (0,4 till 2,4 gånger den rekommenderade dosen).

Särskilda patientgrupper

Äldre

Man har inte observerat några kliniskt betydelsefulla effekter på ivosidenibs farmakokinetik hos äldre patienter upp till 84 år. Ivosidenibs farmakokinetik hos patienter som är 85 år eller äldre är okänd (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Man har inte observerat några kliniskt betydelsefulla effekter på ivosidenibs farmakokinetik hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion ($eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²). Farmakokinetiken för ivosidenib, hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) eller nedsatt njurfunktion som kräver dialys, är inte känd (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Inga kliniskt betydelsefulla effekter, enligt NCI-klassifikationen, av ivosidenib kunde iaktas hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion. Farmakokinetiken för ivosidenib hos patienter med måttligt och allvarligt nedsatt leverfunktion är inte känd för patienter med nydiagnosticerad AML och kolangiokarcinom (se avsnitt 4.2). Det finns inga tillgängliga FK-data, för patienter med nedsatt leverfunktion, som är stratifierade enligt Child-Pugh-klass.

Övrigt

Inga kliniskt betydelsefulla effekter på ivosidenibs farmakokinetik observerades baserat på kön, etnisk härkomst, kroppsvikt eller ECOG-aktivitetsstatus.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Säkerhetsfarmakologi

Ivosidenibs potential för QT-förlängning påvisades i prekliniska studier *in vitro* och *in vivo*, vid kliniskt relevanta plasmanivåer.

Allmäntoxicitet

I djurstudier, vid kliniskt relevanta exponeringar, inducerade ivosidenib hematologiska avvikelser (benmärgshypoplasi, lymfocytbrist och minskad erytrocytmassa tillsammans med extramedullär hematopoies i mjälten), gastrointestinal toxicitet, sköldkörtelfynd (hypertrofi/hyperplasi i follikulära celler hos råttor), levertoxicitet (förhöjda transaminaser, ökad vikt, hepatocellulär hypertrofi och nekros hos råttor samt hepatocellulär hypertrofi associerad med förhöjd levervikt hos apa) samt njurfynd (tubulär vakuolisering och nekros hos råttor). Observerade toxiska effekter på hematologiska systemet, gastrointestinala systemet och njuren var reversibla medan toxiska effekter som observerats på lever, mjälte och sköldkörtel observerades ännu vid återhämningsperiodens slut.

Gentoxicitet och karcinogenicitet

Ivosidenib befanns inte vara mutagent eller klastogent i konventionella gentoxicitetsstudier *in vitro* och *in vivo*. Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med ivosidenib.

Reproduktions- och utvecklingstoxikologi

Inga fertilitetsstudier har utförts med ivosidenib. Under den 28 dagar långa toxicitetsstudien med upprepad dosering till råttor observerades uterusatrofi hos honor vid icke tolererade dosnivåer cirka 1,7 gånger klinisk exponering (baserad på AUC) vilken var reversibel efter en 14 dagar lång återhämningsperiod. Testikeldegeneration observerades hos hanar, vid icke tolererade dosnivåer cirka 1,2 gånger klinisk exponering (baserad på AUC) hos djur som avlivats i förtid.

I studier av embryofetal utveckling hos råttor förekom lägre fostervikter och fördröjd benbildning i frånvaro av maternell toxicitet. Hos kanin observerades maternell toxicitet, spontanabort, minskad fostervikt, ökade postimplantationsförluster, fördröjd benbildning samt visceral utvecklingsavvikelse (liten mjälte). Djurstudier tyder på att ivosidenib passerar placenta och återfinns i fostrets plasma. Hos kanin och råttor var den biverkningsfria effektnivån för embryofetal utveckling 0,4 respektive 1,4 gånger den kliniska exponeringen (baserad på AUC).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Hypromellos-acetatsuccinat
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat
Natriumlaurilsulfat (E487)

Filmdragering

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Laktosmonohydrat
Triacetin
Indigokarmin-aluminiumlack (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med barnskyddande lock av polypropen (PP) och induktionsvärmeförslutning (polyetenbelagt).

Varje burk innehåller 60 filmdragerade tabletter samt en behållare (av HDPE) med torkmedel av kiselgel.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1728/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 4 maj 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innan Tibsovo lanseras i respektive medlemsland måste innehavaren av försäljningstillståndet komma överens med den nationella behöriga myndigheten om utbildningsprogrammets innehåll och utformning, inklusive kommunikationsmedier, distributionsmodaliteter och andra aspekter av programmet.

Utbildningsprogrammet riktar sig till AML-patienter som ordinerats Tibsovo, med syfte att ge ytterligare information om den viktiga identifierade risken för differentieringssyndrom.

Innehavaren av försäljningstillståndet ska, i varje medlemsstat där Tibsovo marknadsförs, se till att alla patienter som förväntas använda Tibsovo ges tillgång till följande utbildningspaket:

Patientinformationspaket:

- Bipacksedel
- Patientkort:
 - Information till AML-patienter, att behandling med Tibsovo kan orsaka differentieringssyndrom.
 - Beskrivning av säkerhetsproblemets tecken eller symtom samt när man ska söka medicinsk vård vid misstänkt differentieringssyndrom.
 - Varningsmeddelande till den hälso- och sjukvårdspersonal som ger behandling till patienten, även i nödsituationer, om att patienten använder Tibsovo.
 - Kontaktuppgifter till den behandlande läkare som förskrivit Tibsovo.
 - Kortet ska alltid medföras av patienten och uppvisas för all hälso- och sjukvårdspersonal.

Patientkortet kommer att integreras i förpackningen och innehållet överenskommas som en del av märkningen (bilaga III).

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tibsovo 250 mg filmdragerade tabletter
ivosidenib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 250 mg ivosidenib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Läs bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Svälj inte torkmedlet.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1728/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Tibsovo 250 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**BURK****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tibsovo 250 mg filmdragerade tabletter
ivosidenib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 250 mg ivosidenib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Läs bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Tablett

60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Svälj inte torkmedlet.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Les Laboratoires Servier

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1728/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PATIENTKORTETS INNEHÅLL

PATIENTKORT – AKUT MYELOISK LEUKEMI

Tibsovo 250 mg filmdragerade tabletter ivosidenib

Information till den patient som behandlas för akut myeloisk leukemi

Detta patientkort innehåller viktig information om Tibsovo, för dig och för personal inom hälso- och sjukvården.

- Ha alltid detta kort med dig.
- Tala alltid om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska att du tar Tibsovo.
- Ta omedelbart kontakt med sjukvården och visa upp detta varningskort om du får något av nedanstående symtom.
- Se till att du använder den senaste versionen av detta kort. Du finner det i din senaste tablettförpackning.

Om behandlingen

- Tibsovo används för att behandla vuxna med akut myeloisk leukemi (AML) och ges i kombination med ett annat cancerläkemedel som kallas azacitidin. Tibsovo används enbart av patienter vars AML är relaterad till en förändring (mutation) i proteinet IDH1.
- Tibsovo kan orsaka **allvarliga biverkningar**, däribland ett allvarligt tillstånd som kallas **differentieringssyndrom**.
- Differentieringssyndromet kan vara livshotande om det inte behandlas.
- Differentieringssyndrom har uppkommit hos AML-patienter upp till 46 dagar efter behandlingsstarten.

Sök akut läkarvård om du får något av följande symtom på differentieringssyndrom:

- feber
- hosta
- andningssvårigheter
- hudutslag
- minskad urinering
- yrsel eller svimningskänsla
- hastig viktuppgång
- svullnad i armar eller ben.

Se bipacksedeln för Tibsovo för ytterligare information.

Information till hälso- och sjukvårdspersonal

- Patienter som behandlats med Tibsovo har fått differentieringssyndrom vilket kan vara livshotande eller dödligt om det inte behandlas.
- Differentieringssyndrom har uppkommit hos AML-patienter upp till 46 dagar efter behandlingsstarten.
- Differentieringssyndrom förknippas med snabb proliferation och differentiering av myeloiska celler:
Symtomen innefattar:

Icke-infektiös leukocytos, perifert ödem, feber, dyspné, vätskeutgjutning i lungsäcken, hypotoni, hypoxi, lungödem, pneumonit, perikardiell utgjutning, hudutslag, hypervolemi, tumörlyssyndrom samt förhöjt kreatinin.

- Vid misstanke om differentieringssyndrom administreras systemiska kortikosteroider och hemodynamisk övervakning sätts in i minst tre dagar tills symtomen upphört.

Se produktresumén för Tibsovo för ytterligare information.

Fyll i detta avsnitt

Patientens namn: _____

Födelsedatum: _____

Startdatum och dos för Tibsovo: _____

Förskrivare/sjukhus att kontakta vid nödsituation: _____

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Tibsovo 250 mg filmdragerade tabletter ivosidenib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Tibsovo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Tibsovo
3. Hur du tar Tibsovo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tibsovo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Tibsovo är och vad det används för

Vad Tibsovo är

Tibsovo innehåller den aktiva substansen ivosidenib. Det är ett läkemedel som används vid behandling av vissa cancerformer som innehåller en muterad (förändrad) gen som tillverkar ett protein som kallas IDH1 och som spelar en viktig roll för cellernas energiproduktion. När IDH1-genen är muterad blir IDH1-proteinet förändrat och fungerar därför inte som det ska, vilket medför cellförändringar som kan leda till utveckling av cancer. Tibsovo blockerar den muterade formen av IDH1-proteinet och hjälper till att bromsa eller hindra cancers tillväxt.

Vad Tibsovo används för

Tibsovo används för att behandla vuxna med:

- akut myeloisk leukemi (AML). Vid behandling av patienter med AML ges Tibsovo i kombination med ett annat cancerläkemedel som kallas azacitidin.
- cancer i gallvägarna (även kallat kolangiokarcinom). Tibsovo används ensamt för att behandla patienter vars gallvägscancer spritt sig till övriga delar av kroppen och som genomgått minst en tidigare behandling.

Tibsovo används endast till patienter vars AML eller gallvägscancer är relaterad till en förändring (mutation) av proteinet IDH1.

2. Vad du behöver veta innan du tar Tibsovo

Din läkare kommer att utföra ett test, för att kontrollera om du har en mutation i proteinet IDH1, innan läkaren bestämmer om detta läkemedel är rätt behandling för dig.

Ta inte Tibsovo

- Om du är **allergisk** mot **ivosidenib** eller något **annat innehållsämne** i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

- Om du redan tar läkemedel såsom dabigatran (ett läkemedel som används för att förhindra blodproppar), Johannesört (ett naturläkemedel mot depression och ångest), rifampicin (ett läkemedel som används för att behandla bakterieinfektioner) eller vissa läkemedel som används för att behandla epilepsi (till exempel karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin).
- Om du har ett medfött hjärtproblem som kallas ”medfött långt QTc-syndrom”.
- Om personer i din familj/släkt har drabbats av plötsligt dödsfall eller av störd eller oregelbunden hjärtrytm i hjärtats nedre kamrar.
- Om du har en allvarlig rubbning av hjärtats elektriska aktivitet, vilket påverkar hjärtrytmen och kallas ”QTc-förlängning”.

Ta inte Tibsovo om något av ovanstående gäller dig. Tala med läkare eller sjuksköterska om du är osäker.

Varningar och försiktighet

Differentieringssyndrom hos patienter med AML

Tibsovo kan orsaka ett allvarligt tillstånd som kallas **differentieringssyndrom** hos patienter med AML. Detta tillstånd påverkar blodkropparna, och utan behandling kan det vara livshotande.

Sök akut läkarvård om du får något av följande symtom efter att ha tagit Tibsovo:

- feber
- hosta
- andningssvårigheter
- hudutslag
- minskad urinerings
- yrsel eller svimningskänsla
- hastig viktuppgång
- svullnad i armar eller ben.

Dessa kan vara tecken på differentieringssyndrom.

Läkemedelsförpackningen innehåller ett patientkort som du alltid ska ha med dig. Kortet innehåller viktig information för dig och för hälso- och sjukvårdspersonal om vad som behöver göras om du får något symtom på differentieringssyndrom (se avsnitt 4).

Förlängt QTc-intervall

Tibsovo kan orsaka ett allvarligt sjukdomstillstånd som kallas **förlängt QTc-intervall** vilket kan orsaka en oregelbunden hjärtrytm och livshotande arytmier (onormal elektrisk aktivitet i hjärtat vilket påverkar dess rytm). Läkaren måste kontrollera hjärtats elektriska aktivitet före och under behandlingen med Tibsovo (se *Regelbundna tester*).

Sök akut läkarvård om du känner dig yr eller svimfärdig, får hjärklappning eller känner dig svag (se även avsnitt 4) efter att ha tagit Tibsovo.

Under behandlingen ska du tala om för läkarna att du tar Tibsovo innan du börjar med några nya läkemedel, eftersom dessa kan öka risken för en avvikande hjärtrytm.

Om du får någon av de allvarliga biverkningar som nämns ovan kan läkaren ge dig andra läkemedel för att behandla biverkningarna. Läkaren kan även säga åt dig att sluta ta Tibsovo, antingen tillfälligt eller helt och hållet.

Tala med läkare **innan du tar** Tibsovo

- om du har **hjärtproblem** eller **problem med onormala nivåer av elektrolyter** (exempelvis natrium, kalium, kalcium eller magnesium).
- om du **tar vissa läkemedel som kan påverka hjärtat** (till exempel medel för att förebygga arytmier (så kallade antiarytmika), vissa antibiotika, vissa läkemedel mot svampinfektioner

(antimykotika) och läkemedel för att förebygga illamående och kräkningar, se *Andra läkemedel och Tibsovo*).

- om du har problem med njurarna.
- om du har problem med levern.

Regelbundna tester

Du kommer att övervakas noga av läkaren före och under behandlingen med Tibsovo. Du kommer att behöva genomgå regelbundna EKG-undersökningar (där hjärtats elektriska aktivitet registreras) för att övervaka din hjärtrytm. Du kommer att genomgå en EKG-undersökning innan du påbörjar behandlingen med Tibsovo, en gång i veckan under behandlingens första tre veckor och därefter varje månad. Ytterligare EKG-undersökningar kan utföras på läkarordination. Om du börjar ta vissa läkemedel som kan påverka hjärtat, får du genomgå en EKG-undersökning innan behandlingen påbörjas, och vid behov under behandlingen med det nya läkemedlet.

Du kommer också att få lämna blodprov innan behandlingen med Tibsovo påbörjas och därefter regelbundet.

Vid behov kan läkaren sänka dosen av Tibsovo eller avbryta behandlingen tillfälligt eller permanent.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar under 18 års ålder, eftersom det saknas information om dess användning inom denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Tibsovo

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta beror på att de kan göra att Tibsovo fungerar mindre bra eller öka risken för biverkningar. Tibsovo kan också påverka funktionen hos de andra läkemedlen.

Du måste särskilt **tala om för läkaren** om du tar något av följande läkemedel, så att läkaren kan besluta om din behandling behöver ändras:

- **antibiotika** som används mot bakterieinfektioner (exempelvis erytromycin, klaritromycin, bensylpenicillin, ciprofloxacin eller levofloxacin)
- **warfarin** (som används för att förhindra blodproppar)
- **läkemedel mot svampinfektioner** (exempelvis itraconazol, ketokonazol, flukonazol, isavuconazol, posakonazol eller vorikonazol)
- **läkemedel som påverkar hjärtrytmen**, så kallade antiarytmika (exempelvis diltiazem, verapamil eller kinidin)
- **läkemedel som används för att förhindra illamående och kräkningar**, så kallade antiemetika (exempelvis aprepitant, ondansetron, tropisetron eller granisetron)
- **läkemedel som används efter organtransplantationer**, så kallade immunsuppressiva medel (exempelvis ciklosporin, everolimus, sirolimus eller takrolimus)
- **läkemedel mot HIV** (exempelvis raltegravir, ritonavir eller atazanavir)
- **alfentanil** (narkosmedel som används vid kirurgi)
- **fentanyl** (används mot svår smärta)
- **pimozid** (används mot schizofreni)
- **läkemedel mot cancer** (exempelvis cyklofosamid, ifosfamid eller paklitaxel)
- **metadon** (används vid morfin- eller heroinberoende eller vid svår smärta)
- **läkemedel mot diabetes typ 2** (exempelvis pioglitazon eller repaglinid)
- **omeprazol** (används vid magsår och halsbränna)
- **furosemid** (används vid vätskeansamling som kallas ödem)
- **läkemedel mot höga kolesterolvärden** som kallas statiner (exempelvis atorvastatin, pravastatin eller rosuvastatin)
- **lamotrigin** (används mot epilepsi).

Tibsovo med mat och dryck

Du ska inte äta grapefrukt eller dricka grapefruktjuice under behandlingen med Tibsovo, eftersom detta kan påverka läkemedlets funktion.

Graviditet, amning och fertilitet

Tibsovo rekommenderas inte under graviditet eftersom det kan skada det ofödda barnet. Fertila kvinnor ska genomgå ett graviditetstest innan behandlingen med Tibsovo inleds och undvika att bli gravida under behandlingen.

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Kontakta genast läkare eller sjuksköterska om du blir gravid medan du tar Tibsovo.

Preventivmedel

Tibsovo ska inte användas under graviditet eftersom det kan skada det ofödda barnet. För att undvika graviditet, ska kvinnor som kan bli gravida, och män med partners som kan bli gravida, använda en effektiv preventivmetod under hela behandlingen med Tibsovo och i minst en månad efter den sista dosen.

Tibsovo kan förhindra hormonella preventivmedel från att fungera som de ska. Om du eller din partner använder ett hormonellt preventivmedel (exempelvis p-piller, p-plåster eller p-stav) måste du **också använda en barriärmetod** (exempelvis kondom eller pessär) för att undvika graviditet. Tala med läkare eller sjuksköterska om vilket preventivmedel som passar bäst för dig.

Amning

Det är inte känt om Tibsovo övergår i bröstmjolk. **Amma inte** ditt barn under behandlingen med Tibsovo och under minst en månad efter den sista dosen.

Fertilitet

Det är inte känt om Tibsovo påverkar fertiliteten. Om du är orolig för din fertilitet medan du tar Tibsovo, ska du tala med läkare.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel har liten påverkan på din förmåga att köra bil och använda verktyg eller maskiner. Om du inte mår bra efter att ha tagit Tibsovo, ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner förrän du mår som vanligt igen.

Tibsovo innehåller laktos och natrium

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Tibsovo

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller sjuksköterska om du är osäker.

Rekommenderad dos är **2 tabletter** (500 mg ivosidenib) som ska tas en gång om dagen vid ungefär **samma tidpunkt varje dag**.

Läkaren kan säga åt dig att ta **1 tablett** (250 mg ivosidenib), för att du **tar vissa andra läkemedel** eller för att hjälpa dig att **bättre klara av vissa möjliga biverkningar**.

- Ta tabletterna **utan mat**. Ät inte något under **2 timmar före** och **1 timme efter** att du tagit tabletterna. Svälj tabletterna hela med vatten.
- **Svälj inte torkmedlet** som finns i burken. Torkmedlet hjälper till att skydda tabletterna från fukt (se avsnitt 5 och 6).
- Om du kräks efter att ha tagit din vanliga dos ska du **inte ta** ytterligare tabletter. Ta nästa dos som vanligt följande dag.

Om du har tagit för stor mängd av Tibsovo

Om du av misstag tar fler tabletter än läkaren ordinerat, ska du **söka akut läkarvård** och ta med dig läkemedelsburken.

Om du har glömt att ta Tibsovo

Om du har hoppat över en dos, eller inte har tagit den på vanlig tid, ska du ta tabletterna så snart som möjligt, såvida inte nästa dos ska tas inom 12 timmar. **Ta inte** två doser inom 12 timmar. Ta nästa dos som vanligt följande dag.

Hur länge du ska ta Tibsovo

Du ska fortsätta att ta läkemedlet tills din läkare säger åt dig att sluta. **Sluta inte** att ta tabletterna förrän du har talat med läkaren om det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Sök akut läkarvård om du får någon av följande biverkningar. Dessa symtom kan bero på allvarliga tillstånd, som kallas **differentieringssyndrom** eller förlängning **av QTc-intervallet**, vilka båda kan vara livshotande:

- **Differentieringssyndrom**

Kontakta omedelbart läkare om du får något av följande symptom:

- feber
- hosta
- andningssvårigheter
- hudutslag
- minskad urinerings
- yrsel eller svimningskänsla
- hastig viktuppgång
- svullnad i armar eller ben.

Vissa eller alla dessa symtom kan vara tecken på ett tillstånd som kallas differentieringssyndrom (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer). Differentieringssyndrom hos patienter med AML har inträffat upp till 46 dagar efter att Tibsovo har satts in.

- **Hjärtrytmrubbningar (förlängt QTc-intervall)**

Kontakta omedelbart läkare om din hjärtrytm förändras eller om du känner dig yr, svimfärdig eller svag. Dessa symtom kan vara tecken på ett hjärtproblem som kallas QT-förlängning (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer).

Övriga biverkningar

Tala om för läkaren om du får någon av följande biverkningar:

För patienter med AML

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- kräkningar
- neutropeni (låga nivåer av neutrofiler som är ett slags vita blodkroppar som bekämpar infektioner)

- trombocytopeni (låga nivåer av blodplättar vilket kan medföra blödningar och blåmärken)
- leukocytos (höga nivåer av vita blodkroppar)
- insomni (sömnsvårigheter)
- smärta i armar och ben, ledsmärta
- huvudvärk
- yrsel
- ryggsmärta.

Vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 100 personer):

- smärta i mun eller svalg
- perifer neuropati (nervskada i armar och ben vilken medför smärta eller domningar, brännande känsla och stickningar)
- leukopeni (låga nivåer av vita blodkroppar).

För patienter med cancer i gallvägarna

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- utmattning
- illamående
- buksmärta
- lös avföring/diarré
- minskad aptit
- ascites (vätskeansamling i buken)
- kräkningar
- anemi (låga nivåer av röda blodkroppar)
- huvudvärk
- förändrade levervärden (förhöjt aspartataminotransferas)
- perifer neuropati (nervskada i armar och ben vilken medför smärta eller domningar, brännande känsla och stickningar)
- hudutslag
- förhöjd halt av bilirubin (som bildas vid nedbrytning av röda blodkroppar) i blodet vilket kan medföra gulfärgning av hud och ögon.

Vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 100 personer):

- minskat antal vita blodkroppar
- minskat antal blodplättar
- förändrade levervärden (förhöjt alaninaminotransferas)
- fallolyckor
- hyperbilirubinemi (höga nivåer av bilirubin i blodet)
- gulsot vid gallstas (ansamling av galla vilket medför gulfärgning av hud och ögon).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Tibsovo ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burkens etikett och kartong efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt. Låt torkmedlet ligga kvar i burken (se avsnitt 6).

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ivosidenib. En tablett innehåller 250 milligram ivosidenib.
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, hypromellos-acetatsuccinat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat, natriumlaurilsulfat (E487), hypromellos, titandioxid (E171), laktosmonohydrat, triacetin och indigokarmin-aluminiumlack (E132) (se avsnitt 2, *Tibsovo innehåller laktos och natrium*).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- De filmdragerade tabletterna är blå och ovala med ”IVO” på ena sidan och ”250” på den andra.
- Tibsovo tillhandahålls i plastburkar med 60 filmdragerade tabletter och ett torkmedel. Burkarna är förpackade i en kartong, och varje kartong innehåller en burk.

Innehavare av godkännande för försäljning

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Frankrike

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

S.A. Servier Benelux N.V.
Tél/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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

S.A. Servier Benelux N.V.
Tél/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

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>, och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.