

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tibsovo 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 250 mg ivosideniibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab laktoosmonohüdraati koguses, mis on võrdne 9,5 mg laktoosiga (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Sinine ovaalse kujuga õhukese polümeerikattega tablett, mille pikkus on ligikaudu 18 mm ning, mille ühele küljele on pressitud „IVO“ ja teisele küljele „250“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tibsovo kombinatsioonis asatsitidiiniga on näidustatud täiskasvanud patsientide raviks, kellel on äsja diagnoositud isotsitraatdehüdrogenaas-1 (IDH1) R132 mutatsiooniga äge müeloidne leukeemia ning kellele ei ole võimalik rakendada standardset induktsioon-keemiaravi (vt lõik 5.1).

Tibsovo monoterapia on näidustatud täiskasvanud patsientide raviks, kellel on isotsitraatdehüdrogenaas-1 (IDH1) R132 mutatsiooniga lokaalselt kaugelearenenud või metastaatiline kolangiokartsinoom ning kes on eelnevalt juba saanud vähemalt ühte tüüpi süsteemset esmaavalikuravi (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada vähivastaste ravimite kasutamise kogemusega arsti järelevalve all.

Enne Tibsovo kasutamist tuleb sobiliku diagnostilise testiga kinnitada IDH1 R132 mutatsioon.

Annustamine

Äge müeloidne leukeemia

Soovitatav annus on 500 mg ivosideniibi (2 x 250 mg tabletti) manustatuna suukaudselt üks kord ööpäevas iga ravitsükli 1. kuni 28. päeval. Ravi ivosideniibiga tuleb alustada esimese ravitsükli 1. päeval kombinatsioonis asatsitidiiniga annuses 75 mg/m² keha pindala kohta süstituna intravenoosselt või subkutaanselt üks kord ööpäevas 28-päevase ravitsükli 1...7. päeval. Esimese asatsitidiini ravitsükli jooksul tuleb manustada 100% annusest. Patsientidele on soovitatav manustada minimaalselt 6 ravitsükli.

Asatsitidiini annustamise ja manustamisviisi kohta, lugege palun asatsitidiini ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ravi tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või kuni patsient enam ravi ei talu.

Kolangiokartsinoom

Soovitav annus on 500 mg ivosideniibi (2 x 250 mg tabletti) manustatuna suukaudselt üks kord ööpäevas.

Ravi tuleb jätkata nii kaua kuni täheldatakse kliinilist kasu või kuni patsient enam ravi ei talu.

Vahelejäänud või hilinevad annused

Kui annus on vahele jäänud või ei ole manustatud tavapärasel ajal, tuleb tablett võtta niipea kui võimalik 12 tunni jooksul pärast vahelejäänud annust. 12 tunni jooksul ei tohi manustada kahte annust. Tabletid tuleb sel juhul võtta järgmisel päeval tavapärasel ajal.

Kui patsient oksendab pärast ravimi manustamist, ei tohi võtta uut tabletti. Tabletid tuleb sel juhul võtta järgmisel päeval tavapärasel ajal.

Ettevaatusabinõud enne manustamist ja jälgimine

Enne ravi alustamist tuleb teha elektrokardiogramm (EKG). Enne ravi alustamist peab südame löögisageduse järgi korrigeeritud QT-intervall (QTc) olema alla 450 msek; pikema QT esinemise korral peab arst ivosideniibi ravi alustamisega seotud võimaliku kasu/riski põhjalikult ümber hindama. Juhul, kui QT-intervalli pikenemine on vahemikus 480...500 msek, tohib ravi ivosideniibiga alustada vaid erandkorras pideva järelevalve all.

EKG tuleb teostada enne ravi alustamist, vähemalt 1 kord nädalas ravi esimese 3 nädala jooksul ning seejärel igakuiselt, kui QTc-intervall jääb alla ≤ 480 msek. Häireid QTc-intervallis tuleb ravida koheselt (vt tabel 1 ja lõik 4.4). Vastavate sümptomite ilmnemisel, tuleb EKG teostada kliinilisel vajadusel.

Ravi ajal Tibsovo'ga tuleb võimalusel alati vältida teadaolevalt QTc-intervalli pikendavate ravimite või mõõdukate ja tugevate CYP3A4 inhibiitorite (mis samuti võivad suurendada QTc-intervalli pikenemise riski) manustamist. Juhul, kui ei ole võimalik kasutada sobilikku alternatiivi, tuleb patsiente ravida ettevaatusega ja jälgida pidevalt võimaliku QTc-intervalli pikenemise suhtes. EKG tuleb teha enne ravimite koosmanustamise alustamist, iganädalaselt vähemalt 3 nädala jooksul ning seejärel kliinilisel vajadusel (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 4.8).

Verepilti tuleb hinnata enne ravi alustamist Tibsovo'ga, seejärel iganädalaselt esimesel ravikuul, üle nädala teisel ravikuul ning igal arstivisiidil kogu ravi ajal vastavalt kliinilisele vajadusele.

Annuse kohandamine manustamisel koos mõõdukate või tugevate CYP3A4 inhibiitoritega

Kui mõõdukate või tugevate CYP3A4 inhibiitorite kasutamist ei saa vältida, tuleb ivosideniibi soovituslikku annust vähendada 250 mg-ni üks kord ööpäevas (1 x 250 mg tablett). Kui ravi mõõduka või tugeva CYP3A4 inhibiitoriga lõpetatakse, tuleb ivosideniibi annust suurendada 500 mg-ni pärast vähemalt viie CYP3A4 inhibiitori poolväärtusaja möödumist (vt lõigud 4.4 ja 4.5 allpool).

Tabel 1 – Soovitatav annuse kohandamine kõrvaltoimete tekkimise korral

Kõrvaltoime	Soovitatav tegevus
Diferentseerumissündroom (vt lõigud 4.4 ja 4.8)	- Kui kahtlustatakse diferentseerumissündroomi, tuleb manustada süsteemseid kortikosteroide minimaalselt 3 päeva ja vähendada annust, kui sümptomid on leevenenud. Ravi liiga varajane katkestamine võib põhjustada sümptomite taastekkimist. - Alustada hemodünaamilist jälgimist kuni sümptomite taandumiseni ja minimaalselt 3 päeva jooksul. - Katkestage ravi Tibsovo'ga, kui nähud/sümptomid püsivad kauem kui 48 tundi pärast süsteemse kortikosteroidravi alustamist. - Kui nähud/sümptomid on mööduvad või vähenenud ning kliiniline seisund paraneb, jätkake ravi 500 mg ivosideniibiga üks kord ööpäevas.
Leukotsütoos (vere valgeliblede arv $> 25 \times 10^9/l$ või vere valgeliblede absoluutarvu suurenemine $> 15 \times 10^9/l$ algväärtusest, vt lõigud 4.4 ja 4.8)	- Vastavalt asutuse ravijuhistele alustage ravi hüdroksükarbamiidiga ja kliinilisel vajadusel leukafereesiga. - Vähendage ravi hüdroksükarbamiidiga ainult pärast leukotsütoosi paranemist või taandumist. Ravi liiga varajane lõpetamine võib põhjustada sümptomite taastekkimist. - Katkestage ravi Tibsovo'ga, kui leukotsütoos ei ole taandunud pärast hüdroksükarbamiidiga alustamist. - Kui leukotsütoos on taandunud, jätkake ravi 500 mg ivosideniibiga üks kord ööpäevas.
QTc-intervalli pikenemine > 480 kuni 500 msek (2. aste, vt lõigud 4.4, 4.5 ja 4.8)	- Jälgige ja taastage elektrolüütide tase vastavalt kliinilisele vajadusele. - Vaadake üle ja kohandage samaaegselt manustatavate QTc-intervalli pikendavate ravimite annused (vt lõik 4.5). - Katkestage ravi Tibsovo'ga kuni QTc-intervall on ≤ 480 msek. - Kui QTc-intervall taastub ja jääb alla ≤ 480 msek, jätkake ravi 500 mg ivosideniibiga üks kord ööpäevas. - Kui QTc-intervall taastub ja jääb alla ≤ 480 msek, teostage EKG iganädalaselt 3 nädala jooksul ja kliinilisel vajadusel.

QTc intervalli pikenemine > 500 msec (3. aste, vt lõigud 4.4, 4.5 ja 4.8)	- Jälgige ja taastage elektrolüütide tase vastavalt kliinilisele vajadusele. - Vaadake üle ja kohandage samaaegselt manustatavate QTc-intervalli pikendavate ravimite annused (vt lõik 4.5). - Katkestage ravi Tibsovo'ga ja teostage EKG iga 24 tunni järel kuni QTc-intervall taastub 30 msec'i piires algväärtusest või ≤ 480 msec. - Kui QTc-intervall pikeneb üle > 550 msec'i kuigi ravi ivosideniibiga on juba katkestatud, kaaluge patsiendi pidevat elektrokardiograafilist jälgimist kuni QTc taastub väärtuseni alla < 500 msec'i. - Kui QTc-intervall taastub 30 msec'i piires algväärtusest või ≤ 480 msec, jätkake ravi 250 mg ivosideniibiga üks kord ööpäevas. - Kui QTc-intervall taastub 30 msec'i piires algväärtusest või ≤ 480 msec, teostage EKG iganädalaselt 3 nädala jooksul ja kliinilisel vajadusel. Kui tuvastatakse QTc-intervalli pikenemise alternatiivne etioloogia, võib ivosideniibi annust suurendada 500 mg-ni ööpäevas.
QTc-intervalli pikenemine koos eluohtliku ventrikulaarse arütmia nähtude/sümptomite tekkega (4. aste, vt lõigud 4.4, 4.5 ja 4.8)	Ravi tuleb püsivalt lõpetada.
Muud 3. või kõrgema astme kõrvaltoimed	- Katkestage ravi Tibsovo'ga kuni kõrvaltoime taandumiseni 1. või madalama astmeni või kuni algväärtuseni, seejärel taas alustage ravi 500 mg (3. astme kõrvaltoime) või 250 mg (4. astme kõrvaltoime) annusega. - Kui 3. astme kõrvaltoime tekib uuesti (teist korda), vähendage Tibsovo annust 250 mg-ni ööpäevas kuni kõrvaltoime paranemiseni ja seejärel jätkake annusega 500 mg ööpäevas. - Kui 3. astme kõrvaltoime tekib uuesti (kolmandat korda) või ilmneb 4. astme kõrvaltoime, lõpetage ravi Tibsovo'ga.

1. aste on kerge, 2. aste on mõõdukas, 3. aste on raske, 4. aste on eluohtlik.

Eripopulatsioonid

Eakad

Annuse kohandamine eakatel patsientidel ei ole vajalik (≥ 65 -aastased, vt lõigud 4.8 ja 5.2). 85-aastaste ja vanemate patsientide kohta andmed puuduvad.

Neerukahjustus

Annuse kohandamine kerge ($\text{eGFR} \geq 60$ kuni < 90 ml/min/1,73 m²) või mõõduka ($\text{eGFR} \geq 30$ kuni < 60 ml/min/1,73 m²) neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik. Raske neerukahjustusega ($\text{eGFR} < 30$ ml/min/1,73 m²) patsientidele ei ole soovitatavat annust määratletud. Tibsovo't tuleb raske neerukahjustusega patsientidel kasutada ettevaatusega ning seda patsientide populatsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Annuse kohandamine kerge maksakahjustusega patsientidel (Childi Pugh' klass A) ei ole vajalik. Raske maksakahjustusega (Childi Pugh' klassid B ja C) patsientidele ei ole soovitatavat annus määratletud. Tibsovo't tuleb mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel kasutada ettevaatusega ning seda patsientide populatsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Tibsovo ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Tibsovo on suukaudseks kasutamiseks.

Tablette tuleb võtta üks kord ööpäevas iga päev umbes samal kellaajal. Patsiendid ei tohi süüa midagi 2 tundi enne ja 1 tunni jooksul pärast tablettide võtmist (vt lõik 5.2). Tabletid tuleb neelata tervelt koos veega.

Patsiente tuleb nõustada, et greipfruudi mahla kasutamist tuleb ravi ajal vältida (vt lõik 4.5). Samuti tuleb patsiente nõustada, et tabletipudelisel leiduvat silikageelist desikanti ei tohi alla neelata (vt lõik 6.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Tugevate CYP3A4indutseerijate või dabigatraani samaaegne manustamine (vt lõik 4.5).

Pärilik pika QT-sündroom.

Äkksurm või polümorfne ventrikulaarne arütmia perekonna anamneesis.

QT/QTc-intervall > 500 msec hoolimata korrigeerivast ravist (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Diferentseerumissündroom ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel

Ivosideniibiga ravi järgselt on teatatud diferentseerumissündroomi tekkest (vt lõik 4.8). Ravimata jätmise korral võib diferentseerumissündroom olla eluohtlik või surmaga lõppev (vt allpool ja lõik 4.2). Diferentseerumissündroom on seotud müeloidsete rakkude kiire proliferatsiooni ja diferentseerumisega. Sümptomiteks võivad olla: mitteinfektsioosne leukotsütoos, perifeerne turse, palavik, düspnoe, pleuraefusioon, hüpotensioon, hüpoksia, kopsuturse, pneumoniit, perikardiefusioon, lööve, vedeliku ülekoormus, tuumori lüüsi sündroom ja kreatiniinisalduse suurenemine. Patsiente tuleb teavitada diferentseerumissündroomi nähtudest ja sümptomitest, soovitada nende tekkimisel võtta kohe ühendust oma arstiga ja kanda alati kaasas patsiendi hoiatuskaarti.

Kui kahtlustatakse diferentseerumissündroomi, tuleb manustada süsteemseid kortikosteroide ja alustada hemodünaamilist jälgimist kuni sümptomite taandumiseni või minimaalselt 3 päeva.

Leukotsütoosi ilmnemisel tuleb vastavalt asutuse ravijuhistele alustada ravi hüdroksükarbamiidiga ja kliinilisel vajadusel leukafereesiga (vt lõik 4.2).

Vähendage kortikosteroidide või hüdroksükarbamiidi annust ainult pärast sümptomite taandumist. Liiga varajane ravi lõpetamine kortikosteroidide ja/või hüdroksükarbamiidiga võib põhjustada diferentseerumissündroomi sümptomite taastekkumist. Katkestage ravi Tibsovo'ga, kui rasked nähud/sümptomid püsivad kauem kui 48 tundi pärast süsteemse kortikosteroidravi alustamist ja

jätkake ravi 500 mg ivosideniibiga üks kord ööpäevas, kui nähud/sümptomid on mõõdukad või vähenenud ning kliiniline seisund paraneb.

QTc-intervalli pikenedamine

Ivosideniibiga ravi järgselt on teatatud QTc-intervalli pikenedamisest (vt lõik 4.8). Kui QTc-intervall püsib ≤ 480 msek, tuleb EKG teostada enne ravi alustamist, ravi alguses iganädalaselt 3 nädala jooksul ja seejärel igakuiselt (vt lõik 4.2). Kõiki kõrvalekaldeid tuleb kohe ravida (vt lõik 4.2). Sümptomite ilmnemisel tuleb vastavalt kliinilisele vajadusele teostada EKG.

Patsiente tuleb teavitada QT-intervalli pikenedamise riskist, selle nähtudest ja sümptomitest (südamepekslemine, pearinglus, minestus või südameseiskus) ja soovitada nende tekkimisel kohe oma arstiga ühendust võtta.

QTc-intervalli teadaolevalt pikendavate ravimite või mõõdukate kuni tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegne manustamine, võib suurendada QTc-intervalli pikenedamise riski ning võimalusel tuleb nende manustamist Tibsovo'ga ravi ajal vältida. Kui sobilikku alternatiivi ei ole võimalik kasutada, tuleb patsiente ravida ettevaatusega ja jälgida hoolikalt QTc-intervalli pikenedamise suhtes. EKG tuleb teostada enne samaaegse manustamise alustamist, vähemalt 1 kord nädalas ravi esimese 3 nädala jooksul ja seejärel kliinilisel vajadusel. Kui mõõdukate kuni tugevate CYP3A4 inhibiitorite kasutamist ei saa vältida, tuleb ivosideniibi soovituslikku annust vähendada 250 mg-ni üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Kui diferentseerumissündroomi nähtude/sümptomite raviks on näidustatud furosemiidi (OAT3-substraat) manustamine, tuleb patsiente hoolikalt jälgida elektrolütide tasakaaluhäirete ja QTc-intervalli pikenedamise suhtes.

Ravi ajal ivosideniibiga tuleb paigepuudulikkusega või elektrolütide tasakaaluhäiretega patsiente hoolikalt jälgida, teostades regulaarselt EKG-d ja määrata elektrolütide sisaldust.

Ravi Tibsovo'ga tuleb püsivalt lõpetada, kui patsientidel tekib QTc-intervalli pikenedamine koos eluohtliku ventrikulaarse arütmia nähtude/sümptomitega (vt lõik 4.2).

Ivosideniibi tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel albumiinide tase on alla normaalväärtuse või alakaalulistel patsientidel.

Raske neerukahjustus

Ivosideniibi ohutust ja efektiivsust ei ole raske neerukahjustusega ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) patsientidel tõestatud. Tibsovo't tuleb raske neerukahjustusega patsientidel kasutada ettevaatusega ning seda patsientide populatsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksakahjustus

Ivosideniibi ohutust ja efektiivsust ei ole mõõduka ja raske maksakahjustusega (Childi Pugh' klassid B ja C) patsientidel tõestatud. Tibsovo't tuleb mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel kasutada ettevaatusega ning seda patsientide populatsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Tibsovo't tuleb kerge maksakahjustusega patsientidel kasutada ettevaatusega (Childi Pugh' klass A) (vt lõik 4.8).

CYP3A4 substraadid

Ivosideniib indutseerib CYP3A4 ja võib seega vähendada CYP3A4 substraatide süsteemset ekspositsiooni. Kui itrakonasooli või ketokonasooli kasutamist ei saa vältida, tuleb patsiente jälgida nende ravimite seenevastase efektiivsuse vähenemise suhtes (vt lõik 4.5).

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon

Enne ravi alustamist Tibsovo'ga peavad rasestumisvõimelised naised tegema rasedustesti ning vältima rasestumist ravi ajal (vt lõik 4.6).

Rasestumisvõimelised naised ja mehed, kelle naised on rasestumisvõimelised, peavad Tibsovo'ga ravi ajal ja vähemalt 1 kuu jooksul pärast viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Ivosideniib võib vähendada hormonaalsete kontratseptiivide süsteemset kontsentratsiooni, mistõttu on soovitatav kasutada samaaegselt rasestumisvastast barjäärimeetodit (vt lõigud 4.5 ja 4.6).

Laktoosi talumatus

Tibsovo sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite mõju ivosideniibile

Tugevad CYP3A4 indutseerijad

Ivosideniib on CYP3A4 substraat. Tugevate CYP3A4 indutseerijate (karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, rifampitsiin, naistepunaürt (*Hypericum perforatum*)) samaaegne manustamine vähendab eeldatavasti ivosideniibi plasmakontsentratsiooni ja on seega ravi ajal Tibsovo'ga vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kliinilisi uuringuid ivosideniibi farmakokineetika hindamiseks CYP3A4 indutseerijatega koosmanustamisel ei ole teostatud.

Mõõdukad või tugevad CYP3A4 inhibeeringid

250 mg ivosideniibi üksikannuse ja 200 mg itrakonasooli manustamine 18 päeva jooksul tervetele vabatahtlikele suurendas ivosideniibi AUC'd 169% (90% CI: 145, 195), muutusi maksimaalses plasmakontsentratsioonis (C_{max}) ei esinenud. Mõõdukate või tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegne manustamine suurendab ivosideniibi plasmakontsentratsioone. See võib suurendada QTc-intervalli pikendamise riski ning ravi ajal Tibsovo'ga tuleb võimalusel kaaluda mõõdukate või tugevate CYP3A4 inhibiitorite asemel muude alternatiivide kasutamist. Kui mõõdukate kuni tugevate CYP3A4 inhibiitorite kasutamist ei saa vältida, tuleb ivosideniibi soovituslikku annust vähendada 250 mg-ni üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

- Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid on: aprepitant, tsüklosporiin, diltiaseem, erütromütsiin, flukonasool, greipfruut ja greipfruudi mahl, isavukonasool, verapamiil, atasanaviir.
- Tugevad CYP3A4 inhibiitorid on: klaritromütsiin, itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, ritonaviir, vorikonasool.

Ravimid, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli

QTc-intervalli teadaolevalt pikendavate ravimite (nt antiarütmikumid, fluorokinoloonid, 5-HT₃-retseptori antagonistid, seentevastased triasooli derivaadid) samaaegne manustamine võib suurendada QTc-intervalli pikendamise riski ning võimalusel tuleb nende manustamist Tibsovo'ga ravi ajal vältida. Kui sobilikku alternatiivi ei ole võimalik kasutada, tuleb patsiente ravida ettevaatusega ja jälgida hoolikalt QTc-intervalli pikendamise suhtes (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Ivosideniibi mõju teistele ravimitele

Koostoimed transporteritega

Ivosideniib inhibeerib P-glükoproteiini ja võib potentsiaalselt indutseerida P-glükoproteiini. Seega võib see mõjutada nende toimeainete süsteemset ekspositsiooni, mida transporditakse valdavalt P-glükoproteiiniga (nt dabigatraan). Samaaegne manustamine dabigatraaniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Ivosideniib inhibeerib OAT3, orgaanilist aniooni transportivat polüpeptiidi 1B1(OATP1B1) ja orgaanilist aniooni transportivat polüpeptiidi 1B3(OATP1B3). Seega võib see suurendada OAT3 või OATP1B1/1B3 substraatide süsteemset ekspositsiooni. Võimalusel tuleb ravi ajal Tibsovo'ga vältida OAT3 substraatide (nt bensüülpenitsilliin, furoseimid) või tundlike OATP1B1/1B3 substraatide (nt atorvastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin) samaaegset manustamist (vt lõik 5.2). Kui sobilikku alternatiivi ei ole võimalik kasutada, tuleb patsiente ravida ettevaatusega. Kui diferentseerumissündroomi nähtude/sümptomite raviks on näidustatud furoseimidi manustamine, tuleb patsiente hoolikalt jälgida elektrolüütide tasakaaluhäirete ja QTc-intervalli pikenemise suhtes.

Ensüüminduktsioon

Tsütokroom P450 (CYP) ensüümid

Ivosideniib indutseerib CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ja võib indutseerida CYP2C19. Seega see võib vähendada nende ensüümide substraatide süsteemset ekspositsiooni. Ravi ajal Tibsovo'ga tuleb kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 või CYP2C19 substraatide asemel kaaluda sobilike alternatiivide kasutamist. Juhul, kui nende ravimite kasutamist ei ole võimalik vältida, tuleb patsiente jälgida substraatide efektiivsuse kadumise suhtes (vt lõik 5.2).

- Kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A4 substraadid on: alfentanüül, tsüklosporiin, everoliimus, fentanüül, pimosiid, kinidiin, siroliimus, takroliimus, atasanaviir.
- Kitsa terapeutilise indeksiga CYP2B6 substraadid on: tsüklofosfamiid, ifosfamiid, metadoon.
- Kitsa terapeutilise indeksiga CYP2C8 substraadid on: paklitakseel, pioglitason, repagliniid.
- Kitsa terapeutilise indeksiga CYP2C9 substraadid on: fenütoiin, varfariin.
- CYP2C19 substraadid on: omeprasool.

Itrakonasooli ja ketokonasooli ei tohi samaaegselt Tibsovo'ga kasutada, kuna eeldatavasti väheneb nende seenevastane efektiivsus.

Ivosideniib võib vähendada hormonaalsete kontratseptiivide süsteemset kontsentratsiooni, mistõttu on soovitatav kasutada samaaegselt rasestumisvastast barjäärimeetodit (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Uridiindifosfaatglükuronosüültransferaasid (UGT'd)

Ivosideniib võib indutseerida UGT'sid ja võib seega vähendada nende ensüümide substraatide (nt lamotrigiin, raltegaviir) süsteemset ekspositsiooni. Ravi ajal Tibsovo'ga tuleb UGT substraatide asemel kaaluda sobilike alternatiivide kasutamist. Juhul, kui nende ravimite kasutamist ei ole võimalik vältida, tuleb patsiente jälgida UGT substraatide efektiivsuse kadumise suhtes (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon

Enne ravi alustamist Tibsovo'ga peavad rasestumisvõimelised naised tegema rasedustesti ning vältima rasestumist ravi ajal (vt lõik 4.4).

Rasestumisvõimelised naised ja mehed, kelle naised on rasestumisvõimelised, peavad Tibsovo'ga ravi ajal ja vähemalt 1 kuu jooksul pärast viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Ivosideniib võib vähendada hormonaalsete kontratseptiivide süsteemset kontsentratsiooni, mistõttu on soovitatav kasutada samaaegselt rasestumisvastast barjäärimeetodit (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Rasedus

Andmed ivosideniibi kasutamise kohta rasedatel naistel on ebapiisavad. Loomkatsed viitavad reproduktsioonitoksilisusele (vt lõik 5.3).

Tibsovo't ei tohi kasutada raseduse ajal ning rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Patsiente tuleb teavitada võimalikust riskist lootele, kui seda kasutatakse raseduse ajal või kui patsient (või ravi saava meessoost patsiendi naine) rasestub ravi ajal või 1 kuu jooksul pärast viimast annust.

Imetamine

Ei ole teada, kas ivosideniib või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Loomkatseid, et hinnata ivosideniibi ja selle metaboliitide eritumist rinnapiima, ei ole läbi viidud. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Ravi ajal Tibsovo'ga ja vähemalt 1 kuu pärast viimast annust tuleb imetamine katkestada.

Fertiilsus

Puuduvad inimandmed ivosideniibi toime kohta fertiilsusele. Loomkatseid, et hinnata ivosideniibi toimet fertiilsusele, ei ole läbi viidud. 28- päevases korduvtoksilisuse uuringus täheldati kõrvaltoimeid reproduktiivorganitele (vt lõik 5.3). Nende toimete kliiniline tähtsus ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ivosideniib mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Mõnedel ivosideniibi võtvatel patsientidel on teatatud väsimuse ja pearingluse tekkest (vt lõik 4.8) ja seda tuleks patsientide autojuhtimise ja masinate käsitsemise võime hindamisel arvesse võtta.

4.8 Kõrvaltoimed

Äsja diagnoositud ägeda müeloidse leukeemia ravi kombinatsioonis asatstidiiniga

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamateks kõrvaltoimeteks olid oksendamine (40%), neutropeenia (31%), trombotsütopeenia (28%), QT-pikenemine EKG-l (21%), unetus (19%).

Kõige sagedamateks rasketeks kõrvaltoimeteks olid diferentseerumissündroom (8%) ja trombotsütopeenia (3%).

Patsientidel, keda raviti ivosideniibi ja asatsitidiiniga, oli ivosideniibiga ravi lõpetamise sagedus kõrvaltoimete tõttu 6%. Ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimeteks olid pikenenud QT-intervall (1%), unetus (1%), neutropeenia (1%) ja trombotsütopeenia (1%).

Ivosideniibiga ravi katkestamise sagedus kõrvaltoimete tõttu oli 35%. Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed, mis viisid ravi katkestamiseni, olid neutropeenia (24%), pikenenud QT-intervall (7%), trombotsütopeenia (7%), leukopeenia (4%) ja diferentseerumissündroom (3%).

Ivosideniibi annuse vähendamise sagedus kõrvaltoimete tõttu oli 19%. Kõrvaltoimed, mis viisid ravi katkestamiseni, olid pikenenud QT-intervall (10%), neutropeenia (8%) ja trombotsütopeenia (1%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad uuringul AG120-C-009, millesse oli kaasatud 72 äsja ägeda müeloidse leukeemia diagnoosi saanud patsienti ning said ravi ivosideniibi (500 mg ööpäevas) ja asatstidiini kombinatsiooniga. Tibsovo[®]ga ravi mediaankestus oli 8 kuud (vahemikus 0,1...40 kuud). Kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad kõikidel esinenud kõrvaltoimete sagedusel, mis tähendab, et mõni osa kõrvaltoimetest ei pruugi olla seotud ivosideniibiga, vaid on näiteks seotud haigusega, teiste ravimitega või ei ole üldse seotud.

Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aegajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$). Igas sageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 – Kõrvaltoimed, millest on teatatud äsja ägeda müeloidse leukeemia diagnoosi saanud patsientidel, keda raviti ivosideniibi ja asatstidiini kombinatsiooniga kliinilises uuringus AG120-C-009 (N=72)

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Kapillaaride läbilaskvuse sündroom, leukotsütoos, trombotsütopeenia, neutropeenia
	Sage	Leukopeenia
Psühhiaatrilised häired	Väga sage	Unetus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu, pearinglus
	Sage	Perifeerne neuropaatia
Seedetrakti häired	Väga sage	Oksendamine ¹
	Sage	Orofarüingeaalne valu
Lihaste, luustiku ja sidekohe kahjustused	Väga sage	Valu jäsemetes, artralgia, seljavalu
Uuringud	Väga sage	Pikenenud QT-intervall EKG-l

¹ Ühine termin, mis hõlmab oksendamist ja öökimist.

Eelnevalt ravitud, lokaalselt kaugelearenenud või metastaatiline kolangiokartsinoom

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamateks kõrvaltoimeteks olid väsimus (43%), iiveldus (42%), kõhuvalu (35%), kõhulahtisus (35%), söögiisu vähenemine (24%), astsiit (23%), oksendamine (23%), aneemia (19%) ja lööve (15%).

Kõige sagedamad rasked kõrvaltoimed olid astsiit (2%), hüperbilirubineemia (2%) ja kolestaatiline ikterus (2%).

Patsientidel, keda raviti ivosideniibiga, oli ravi lõpetamise sagedus kõrvaltoimete tõttu 2%. Ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimeteks olid astsiit (1%) ja hüperbilirubineemia (1%).

Ivosideniibiga ravi katkestamise sagedus kõrvaltoimete tõttu oli 16%. Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed, mis viisid ravi katkestamiseni, olid hüperbilirubineemia (3%),alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (3%), aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (3%), astsiit (2%) ja väsimus (2%).

Ivosideniibi annuse vähendamise sagedus kõrvaltoimete tõttu oli 4%. Kõrvaltoimed, mis viisid ravi katkestamiseni, olid pikenenud QT-intervall (3%), neutropeenia (8%) ja perifeerne neuropaatia (1%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad uuringul AG120-C-005, millesse oli kaasatud 123 eelnevalt ravitud, lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise kolangiokartsinoomiga patsienti ning said ravi 500 mg ivosideniibiga ööpäevas. Tibsovo[®]ga ravi mediaankestus oli 2,8 kuud (vahemikus 0,1...45,1 kuud; keskmine (standardhälve [SD]) 6,7 (8,2) kuud).

Kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad kõikidel esinenud kõrvaltoimete sagedusel, mis tähendab, et mõni osa kõrvaltoimetest võib tuleneda muudest põhjustest kui ivosideniib, näiteks haigus, teised ravimid või muud põhjused.

Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aegajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10,000$). Igas sageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3 - Kõrvaltoimed, millest on teatatud eelnevalt ravitud, lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise kolangiokartsinoomiga patsientidel, keda raviti ivosideniibiga kliinilises uuringus AG120-C-005 (N=123)

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Aneemia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Söögiisu vähenemine
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Perifeerne neuropaatia, peavalu
Seedetrakti häired	Väga sage	Astsiit, kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Kolestaatiline ikterus, hüperbilirubineemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve ¹
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus
	Sage	Kukkumine
Uuringud	Väga sage	Aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, bilirubiinisalduse suurenemine veres
	Sage	QT-intervalli pikenemine EKG-l,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere valgeliblede arvu kahanemine, vereliistakute arvu vähenemine

¹ Ühine termin, mis hõlmab makulopapulooset löövet, erüteemi, makulooset löövet, eksfoliativset generaliseerunud dermatiiti, nahareaktsioone ja ülitundlikkust.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Diferentseerumissündroom ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 4.4)

Uuringus AG120-C-009, millesse oli kaasatud 72 äsja ägeda müeloidse leukeemia diagnoosi saanud patsienti ning said ravi Tibsovo ja asatstidiini kombinatsiooniga, esines diferentseerumissündroomi 14%-l patsientidest. Ükski patsient ei lõpetanud ravi ivosideniibiga diferentseerumissündroomi tõttu ning annuse katkestamine nähtude/sümptomite leevenemiseks oli vajalik vähestel patsientidel. Kõik 10 patsienti, kellel diferentseerumissündroom tekkis, paranesid pärast ravi või pärast Tibsovo annustamise katkestamist. Mediaanaeg diferentseerumissündroomi avaldumiseks oli 20 päeva. Diferentseerumissündroom ilmnis kõige varem 3 päevaga ning kuni 46 päeva jooksul pärast ravi alustamist kombinatsioonraviga.

QTc- intervalli pikenemine (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5)

Uuringus AG120-C-009, millesse oli kaasatud 72 äsja ägeda müeloidse leukeemia diagnoosi saanud patsienti ning said ravi ivosideniibi ja asatsitidiini kombinatsiooniga, esines QT-intervalli pikenemist 21%-l patsientidest; 11%-l patsientidest tekkisid 3. või kõrgema astme kõrvaltoimed. EKG tulemuste analüüsimisel leiti, et 15%-l patsientidest, kes said ravi ivosideniibi ja asatsitidiini kombinatsiooniga ning kellele teostati vähemalt üks EKG uuring pärast ravi alustamist, oli QTc-intervall üle 500 msek, 24%-l oli QTc pikenenud algväärtusega võrreldes rohkem kui 60 msek. Üks protsent (1%) patsientidest lõpetas ravi ivosideniibiga pikenenud QT-intervalli tõttu, annustamine katkestati ja annust vähendati vastavalt 7%-l ja 10%-l patsientidest. Mediaanaeg QT pikenemise avaldumiseks patsientidel oli 29 päeva. Kõige varem ilmnas QT-intervalli pikenemine 1 päevaga ning kõige hiljem kuni 18 kuud pärast ravi alustamist.

Uuringus AG120-C-005, millesse oli kaasatud 123 lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise kolangiokartsinoomiga patsienti, kes said ravi ivosideniibiga, esines QT-intervalli pikenemist 10%-l patsientidest; 2%-l patsientidest tekkisid 3. või kõrgema astme kõrvaltoimed. EKG tulemuste analüüsimisel leiti, et 2%-l patsientidest oli QTc-intervall üle 500 msek ja 5%-l oli QTc pikenenud algväärtusega võrreldes rohkem kui 60 msek. Annuse vähendamine nähtude/sümptomite paranemiseks oli vajalik 3%-l patsientidest. Mediaanaeg QT pikenemise avaldumiseks ivosideniibi monoterapiiana saavatel patsientidel oli 28 päeva. Kõige varem ilmnas QT-intervalli pikenemine 1 päevaga ning kõige hiljem kuni 23 kuud pärast ravi alustamist.

Eripopulatsioonid

Maksakahjustus

Ivosideniibi ohutust ja efektiivsust ei ole mõõduka ja raske maksakahjustusega (Childi Pugh' klass B ja C) patsientidel tõestatud. Kõrgemat kõrvaltoimete esinemise trendi täheldati kerge maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral väljendub toksilisus tõenäoliselt ivosideniibi kõrvaltoimete süvenemises (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja rakendada toetavat ravi (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Ivosideniibi üleannustamise raviks puudub antidoot.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Kasvajavastased ained, isotsitratdehüdrgenaasi (idh) inhibiitorid, ATC-kood: L01XM02

Toimemehhanism

Ivosideniib on muteerunud IDH1 ensüümi inhibiitor. Muteerunud IDH1 konverteerib alfa-ketoglutaradi (α -KG) 2- hüdroksüglutaraadiks (2-HG), mis blokeerib rakkude diferentseerumist ja soodustab tuumorigeneesi nii hematoloogiliste kui ka mittehmatoloogiliste vähivormide korral. Ivosideniibi toimemehhanism kõikide näidustuste puhul lisaks selle võimele vähendada 2-HG'd ja taastada rakkude diferentseerumist ei ole täielikult teada.

Farmakodünaamilised mudelid

Ivosideniibi 500 mg ööpäevased korduvad annused vähendasid IDH1 mutatsiooniga hematoloogiliste vähivormidega ja kolangiokartsinoomiga patsientidel 2-HG kontsentratsiooni plasmas tasemeteni, mis esinesid tervetel vabatahtlikel. Hematoloogiliste vähivormidega patsientide luuüdis ja kolangiokartsinoomiga patsientide kasvaja biopsias vähenes keskmine (% muutuse koefitsient [%CV]) 2-HG kontsentratsioon vastavalt 93,1 % (11,1%) ja 82,2% (32,4%),

Kasutades ivosideniibi kontsentratsiooni QTc mudelit, ennustati kontsentratsioonist sõltuvat QTc-intervalli pikenemist ligikaudu 17,2 msec (90% CI: 14.7, 19.7) tasakaalukontsentratsiooni C_{max} juures 173 ägeda müeloidse leukeemiaga patsiendi analüüsi põhjal, kes said 500 mg ivosideniibi ööpäevas. Põhinedes 101 kolangiokartsinoomiga patsiendi tulemustele, kes said 500 mg ivosideniibi ööpäevas, täheldati kontsentratsioonist sõltuva QTc-intervalli pikenemist ligikaudu 17,2 msec (90% CI: 14.7, 20,2) püsikontsentratsiooni C_{max} juures pärast 500 mg ööpäevase annuse manustamist.

Kliiniline efektiivsus

Äsja diagnoositud ägeda müeloidse leukeemia ravi kombinatsioonis asatsitidiiniga

Tibsovo ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud, mitmekeskuselises, topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus (AG120-C-009) 146-l täiskasvanud eelnevalt ravimata IDH1 mutatsiooniga ägeda müeloidse leukeemiaga patsiendil, kellele ei olnud võimalik rakendada intensiivset keemiaravi põhinedes vähemalt ühele järgmistest kriteeriumitest: vanus üle 75 aasta, ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime skoor 2, raske südame- või kopsuhaigus, maksakahjustus koos bilirubiini taseme tõusuga >1,5 korda üle normi ülemise piiri, kreatiniinisaldus < 45 ml/min või mõni muu kaasuv haigus. IGH1 mutatsiooni esinemise kinnitamiseks teostati kõikidele osalejatele luuüdist või perifeersest verest geenimutatsiooni analüüs, kasutades Abbott RealTime™ IDH1 testi. Patsiendid randomiseeriti saama suukaudselt kas 500 mg Tibsovo't või sobivat platseebot koos subkutaanselt või intravenoosselt manustatava asatsitidiiniga annuses 75 mg/m²/ööpäevas 1 nädala jooksul igal 4. nädalal kuni uuringu lõpuni, haiguse progresseerumiseni või talumatu toksilisuse tekkeni.

Tibsovo'ga ravitavate patsientide mediaanvanus oli 76 aastat (vahemik: 58 kuni 84); 58% olid meessoost; 21% olid asiaadid, 17% olid valgenahalised, 61% ei olnud teada; ECOG sooritusvõime skoor 0 (19%), 1 (44%) või 2 (36%). 75%-l patsientidest esines äge müeloidne leukeemia esmakordselt. Põhinedes NCCN'i (*National Comprehensive Cancer Network*) kliinilistele praktilistele ravijuhistele onkoloogias, oli uurijate hinnangul patsientidel dokumenteeritud üldiselt soodne (4%), keskmine (67%) või halb/muu (26%) tsütogeneetiline risk.

Efektiivsust hinnati primaarse efektiivsuse tulemusnäitaja alusel, milleks oli juhtumivaba elulemus (EFS, *event-free survival*) mõõdetuna alates uuringusse kaasamise päevast kuni ravi ebaõnnestumiseni, remissioonist retsidiivi tekkimiseni või mistahes põhjusel esinenud surmani. Ravi ebaõnnestumisena defineeriti ebaõnnestumist saavutada täielik remissioon (CR, *complete remission*) 24. nädalaks. Peamisteks teisesteks efektiivsuse tulemusnäitajateks (tabel 4 ja joonis 1) olid üldine elulemus (OS, *overall survival*), täielik remissiooni määr (CR, *complete remission*), täielik remissiooni määr (CR)+ täielik remissiooni määr koos osalise hematoloogilise taastumisega (CR+ CRh) ja objektiivne ravivastuse määr (ORR, *objective response rate*).

Tabel 4 – Efektiivsuse tulemused äsja diagnoositud ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel kasutamisel kombinatsiooni asatsitidiiniga

Tulemusnäitaja	Ivosideniib (500 mg ööpäevas) + asatsitidiin N=72	Platseebo + asatsitidiin N=74
Juhtumivaba elulemus, juhud (%)	46 (63,9)	62 (83,8)
Ravi ebaõnnestumine	42 (58,3)	59 (79,7)

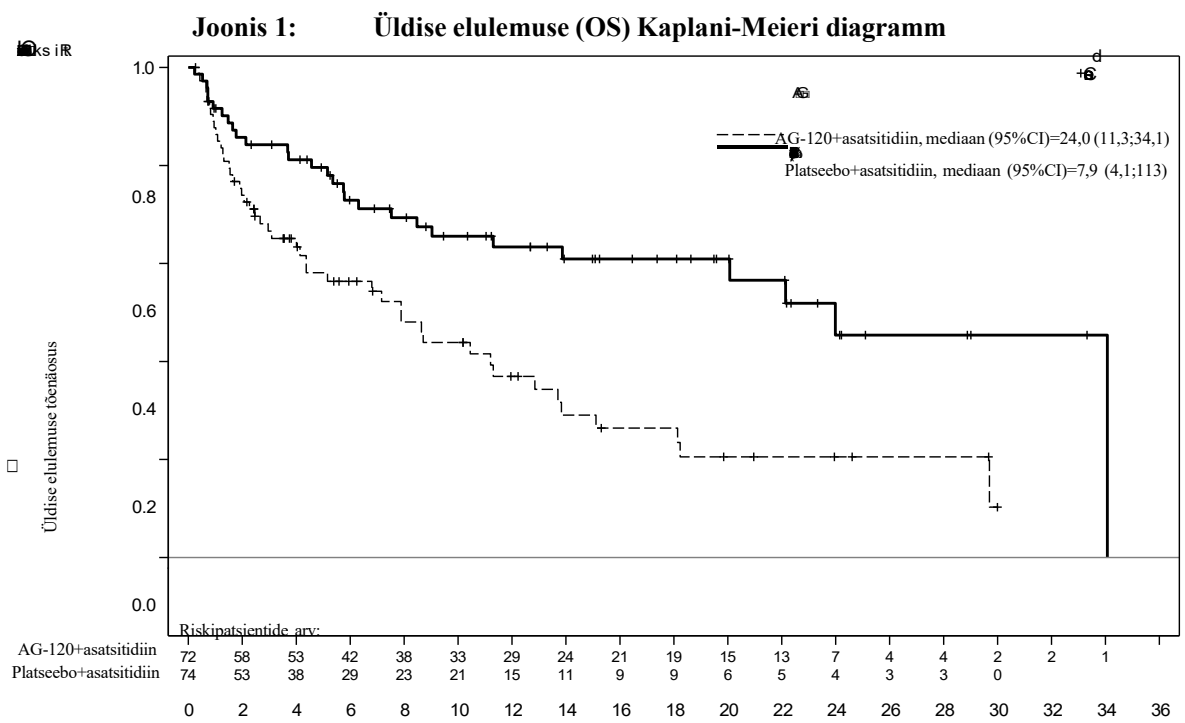
Retsidiiv	3 (4,2)	2 (2,7)
Surm	1 (1,4)	1 (1,4)
Riskitiheduste suhe ¹ (95% CI)	0,33 (0,16, 0,69)	
OS juhud (%)	28 (38,9)	46 (62,2)
Mediaan OS (95% CI) kuudes	24,0 (11,3; 34,1)	7,9 (4,1; 11,3)
Riskitiheduste suhe ¹ (95% CI)	0,44 (0,27; 0,73)	
CR , n (%)	34 (47,2)	11 (14,9)
95% CI ²	(35,3; 59,3)	(7,7; 25,0)
Riskisuhe ³ (95% CI)	4,76 (2,15; 10,50)	
CR + CRh määr, n (%)	38 (52,8)	13 (17,6)
95% CI ²	(40,7; 64,7)	(9,7; 28,2)
Riskisuhe ³ (95% CI)	5,01 (2,32; 10,81)	
CR + CRi määr, n (%)	39 (54,2)	12 (16,2)
95% CI ²	(42,0; 66,0)	(8,7; 26,6)
Riskisuhe ³ (95% CI)	5,90 (2,69; 12,97)	

CI: usaldusintervall; CR = täielik remissioon; CRh = täielik remissioon koos osalise hematoloogilise taastumisega; CRi = täielik remissioon osalise hematoloogilise taastumiseta; OS = üldine elulemus; PR = osaline vastus.

¹ Riskitiheduste suhet on arvutatud kasutades Cox'i proportsionaalset riskimudelit, mis on stratifitseeritud stratifitseerimistegurite juhuslikustamise teel (ägeda müeloidse leukeemia staatus ja geograafiline regioon).

² usaldusintervalli protsent on arvutatud kasutades Clopperi-Pearsoni (täpne binomiaalne) meetodit.

³ Riskisuhte arvutamisel Cochran-Manteli-Haenszeli (CMH) testiga, on nimetajatena kasutatud platseebot+ asatsitidiini.



Täiendatud üldise elulemuse (OS, *overall survival*) analüüs, milles hinnati 64,2% (N = 95) juhtudest, kinnitas Tibsovo ja asatsitidiini kombinatsiooni üldise elulemuse kasu võrreldes platseebo ja asatsitidiini kombinatsiooniga, kus mediaanne üldine elulemus oli vastavalt 29,3 kuud vs 7,9 kuud (HR = 0,42; 95% CI: 0,27 kuni 0,65).

Eelnevalt ravitud, lokaalselt kaugelearenenud või metastaatiline kolangiokartsinoom

Tibsovo efektiivsust hinnati randomiseeritud (2:1), mitmekeskuselises, topeltpimedas platseebokontrolliga 3. faasi kliinilises uuringus (uuring AG120-C-005) 185-l täiskasvanud IDH1R132 mutatsiooniga lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise kolangiokartsinoomiga patsiendil, kelle haigus oli progresseerunud pärast vähemalt ühe, kuid mitte rohkem kui kahe eelneva raviskeemi kasutamist, mis sisaldas vähemalt ühte gemtsitabiini või 5-FU'd sisaldavat skeemi ja oodatav elulemus oli ≥ 3 kuu.

Patsiendid randomiseeriti saama suukaudselt kas 500 mg Tibsovo't või sobivat platseebot kuni haiguse progresseerumiseni või talumatu toksilisuseni. Randomiseerimine stratifitseeriti eelnevate ravide arvu järgi (1 või 2). Esmalt platseeborühma randomiseeritud sobilikel patsientidel, lubati üle minna Tibsovo't saavasse rühma pärast haiguse progresseerumisele viitava radioloogilise leiu kinnitamist uurija poolt. IGH1 mutatsiooni esinemise kinnitamiseks teostati kõikidele osalejatele kasvajakoe biopsia, kasutades Oncomine™ Dx sihtmärgi testi.

Mediaanvanus oli 62 aastat (vahemik: 33...83). Enamus patsientidest olid naissoost (63%), 57% olid valgenahalised ja 37%-l oli ECOG sooritusvõime skoor 0 (37%) või 1 (62%). Kõik patsiendid oli saanud eelnevalt vähemalt ühte süsteemset ravi ja 47% olid eelnevalt saanud kahte ravi. Diagnoosimise hetkel oli enamikel patsientidel tegu intrahepaatilise kolangiokartsinoomiga (91%) ja 92%-l patsientidest esinesid metastaasid. Mõlemas ravirühmas esines 70%-l patsientidest R132C mutatsioon, 15%-l R132L mutatsioon, 12%-l R132G mutatsioon, 1,6%-l R132S mutatsioon ja 1,1%-l R132H mutatsioon.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (PFS, *progression-free survival*) hinnatuna sõltumatu radioloogiakeskuse (*Independent Radiology Committee*, IRC) poolt RECIST v 1.1 kriteeriumide alusel, mida määratleti kui aega alates uuringusse kaasamise päevast kuni haiguse progresseerumiseni või mistahes põhjusel esinenud surmani.

Teiseseks efektiivsuse tulemusnäitajaks oli üldine elulemus (OS, *overall survival*). Vastavalt protokollile viidi suur osa platseeborühma patsientidest (70,5%) üle Tibsovo't saavasse rühma pärast haiguse progresseerumisele viitava radioloogilise leiu kinnitamist uurija poolt.

Efektiivsuse tulemused on koondatud tabelisse 5.

Tabel 5 – Efektiivsuse tulemused lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise kolangiokartsinoomiga patsientidel

Tulemusnäitaja	Ivosideniib (500 mg ööpäevas)	Platseebo
Progressioonivaba elulemus (PFS) IRC hinnangul	N=124	N=61
Juhud, n (%)	76 (61)	50 (82)
Haiguse progressioon	64 (52)	44 (72)
Surm	12 (10)	6 (10)
Mediaan PFS, kuudes (95% CI)	2,7 (1,6; 4,2)	1,4 (1,4; 1,6)
Riskitiheduste suhe (95% CI)¹	0,37 (0,25; 0,54)	
P-väärtus²	<0,0001	
PFS määr (%)³		
6 kuud	32.0	NE

12 kuud	21.9	NE
	Ivosideniib (500 mg ööpäevas)	Platseebo
Üldine elulemus (OS)⁴	N=126	N=61
Surmad, n (%)	100 (79)	50 (82)
Mediaan OS (kuudes, 95% CI)	10,3 (7,8; 12,4)	7,5 (4,8; 11,1)
Riskitiheduste suhe (95% CI)¹ P-väärtus²	0,79 (0,56; 1,12) 0,093	

IRC: sõltumatu radioloogiakeskus; CI: usaldusintervall; NE = ei ole hinnatav

¹ Riskitiheduste suhe on arvutatud kasutades stratifitseeritud Cox'i regressioonimudelit.

Stratifitseerimisteguriks on eelnevate ravide hulk randomiseerimise hetkel.

² P-väärtus on arvutatud 1-poolse stratifitseeritud logaritmilise astaktesti põhjal ilma üleminekut kohandamata. Stratifitseerimisteguriks on eelnevate ravide hulk randomiseerimise hetkel.

³ Põhineb Kaplani-Meieri hinnangul. Ühelgi platseeborühma randomiseeritud patsiendil ei saavutatud PFS'i 6 kuud või kauem.

⁴ OS tulemused põhinevad OS'i lõppanalüüsi tulemustel (põhineb 150-1 surmal; andmete lõpp: 31. mai 2020), mis saadi 16. kuul pärast PFS'i lõppanalüüsi (andmete lõpp: 31. jaanuar 2019).

Joonis 2: Kaplani-Meieri progressioonivaba elulemuse diagramm vastavalt IRC hinnangule

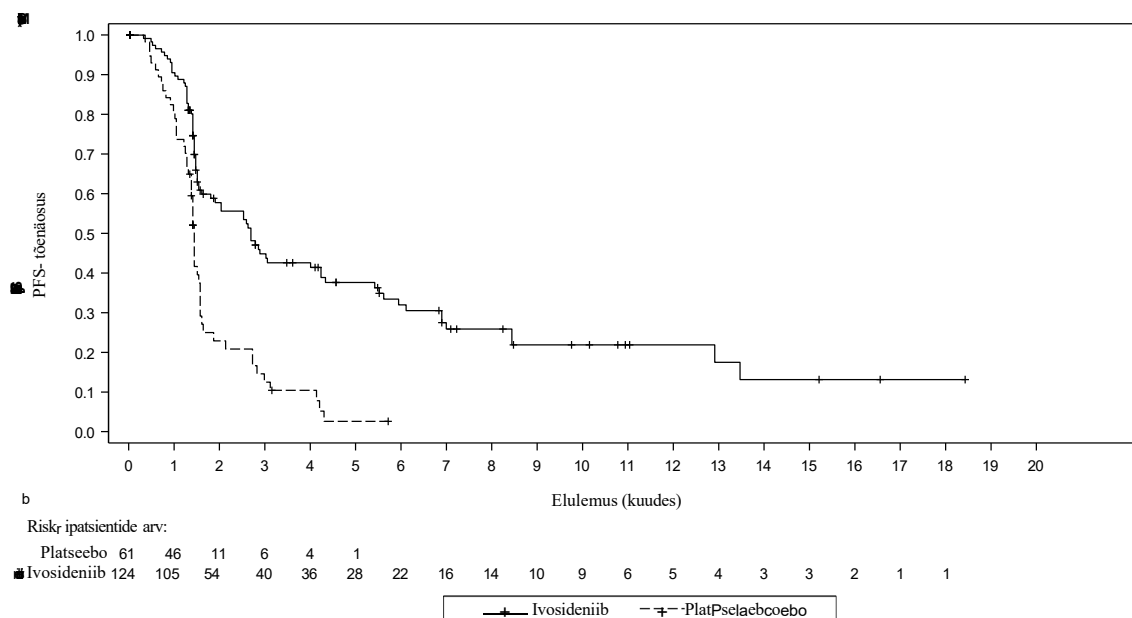
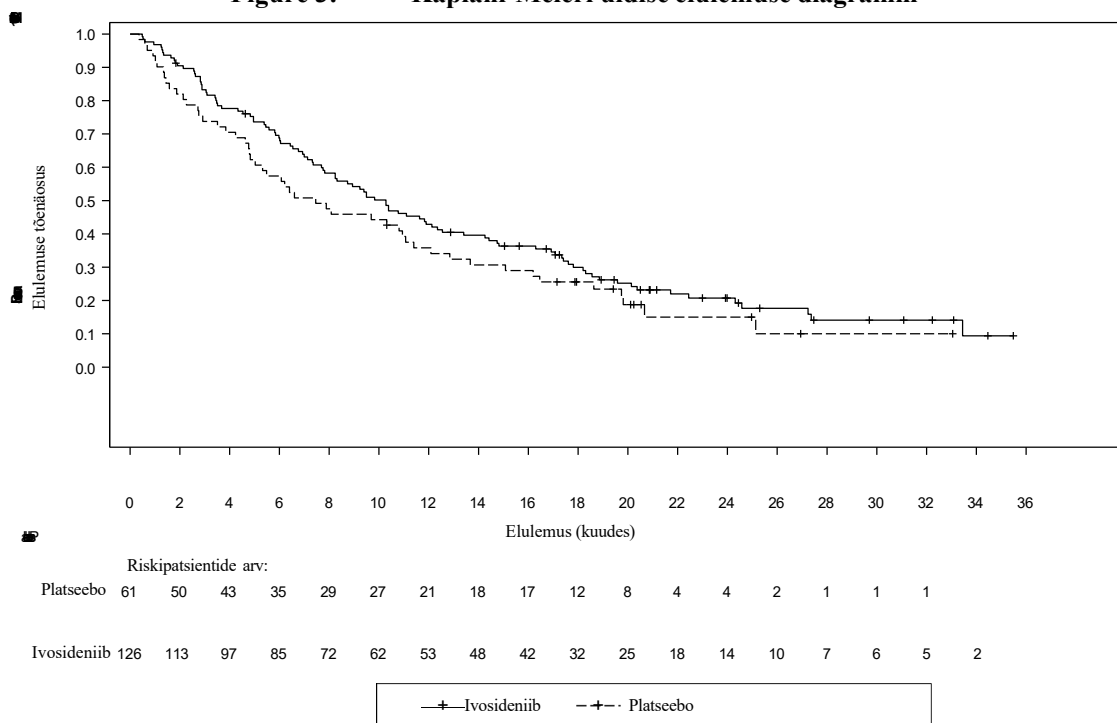


Figure 3: Kaplani-Meieri üldise elulemuse diagramm



Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Tibsovo'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta ägeda müeloidse leukeemia ravis ja kõikide seisundite ravis, mis kuuluvad pahaloomuliste kasvajat kategooriasse (välja arvatud kesknärvisüsteemi kasvajak, hematopoeetilised ja lümfoïdkoe kasvajak) ning kesknärvisüsteemi pahaloomuliste kasvajat ravis. (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ivosideniibi kliinilise farmakoloogia iseloomustamiseks on teostatud kokku 10 kliinilist uuringut. Viis uuringut on läbi viidud tervetel vabatahtlikel ja kolm uuringut kaugelearenenud halvloomuliste kasvajatega patsientidel, hõlmates ka kahte uuringut, milles osalesid kolangiokartsinoomiga patsiendid. Kaks uuringut viidi läbi äsja diagnoositud ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel, kes said ivosideniibi kombinatsioonis asatsitidiiniga. Farmakokineetilisi tulemusnäitajaid on hinnatud nii plasmas kui uriinis. Farmakodünaamilisi tulemusnäitajaid on hinnatud nii plasmas, uriinis, kasvaja biopsias ja luuüdis (vaid kaugelearenenud pahaloomuliste kasvajatega uuringus). 500 mg ivosideniibi tasakaaluskontsentratsiooni farmakokineetika oli võrreldav äsja diagnoositud ägeda müeloidse leukeemia ja kolangiokartsinoomiga patsientidel.

Imendumine

Äsja diagnoositud ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel, kes said ivosideniibi kombinatsioonis asatsitidiiniga, ja kolangiokartsinoomiga patsientidel, oli mediaanaeg C_{max} (T_{max}) saavutamiseni pärast 500 mg suukaudse annuse manustamist ligikaudu 2 tundi.

Äsja diagnoositud ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel, kes said ivosideniibi (500 mg ööpäevas) kombinatsioonis asatsitidiiniga, oli keskmine tasakaalukontsentratsiooni C_{max} 6,145 ng/ml (CV%: 34) ja keskmine tasakaalukontsentratsiooni AUC oli 106,326 ng·hr/ml (CV%: 41).

Kolangiokartsinoomiga patsientidel oli keskmine C_{max} pärast ühekordse 500 mg annuse manustamist 4,060 ng/ml (%CV: 45) ja 4,799 ng/ml (CV%: 33) tasakaalukontsentratsiooni faasis 500 mg ööpäevase annuse manustamisel. AUC oli 86,382 ng·hr/ml (CV%: 34).

500 mg ivosideniibi manustamisel ööpäevas ühe kuu jooksul, oli ivosideniibi ja asatsitidiini kombinatsiooni saavatel äsja diagnoositud ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel, akumulierumise suhe ligikaudu 1,6 AUC puhul ja 1,2 C_{max} puhul ning kolangiokartsinoomiga patsientidel 1,5 AUC puhul ja 1,2 C_{max} puhul. Tasakaalukontsentratsiooni plasmas saavutati 14 päeva jooksul pärast üks kord ööpäevas manustamist.

Oluliselt suurenes ivosideniibi C_{max} (ligikaudu 98%; 90% CI: 79, 119) ja AUC_{inf} (ligikaudu 25%) pärast ühekordse annuse manustamist koos kõrge rasvasisaldusega toiduga (ligikaudu 900 kuni 1000 kalorit, 56% kuni 60% rasva) (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Põhinedes populatsiooni farmakokineetika analüüsile on ivosideniibi keskmine näiline jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni faasis (V_c/F) ivosideniibi ja asatsitidiini kombinatsiooni saavatel äsja diagnoositud ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel 3,2 l/kg (CV%, 47,8) ja ivosideniibi monoterapiaga ravitavatel kolangiokartsinoomiga patsientidel 2,97 l/kg (CV%: 25,9).

Biotransformatsioon

Tervetel osalejatel oli ivosideniib valdavaks radioaktiivsust põhjustavaks komponendiks plasmas (> 92%). See metaboliseerub peamiselt oksüdatiivseid radu pidi, mida vahendab peamiselt CYP3A4 ensüüm ning vähesel määral N-dealküülimine ja hüdrolüütilised rajad.

Ivosideniib indutseerib ensüüme CYP3A4 (sealhulgas selle enda metabolism), CYP2B6, CYP2C8 ja CYP2C9 ning võib indutseerida CYP2C19 ja UGT'd. Seega, võib see vähendada nende ensüümide substraatide süsteemset imendumist (vt lõigu 4.4, 4.5 ja 4.6).

Ivosideniib inhibeerib P-glükoproteiini *in vitro* ja võib potentsiaalselt indutseerida P-glükoproteiini. Seega võib see mõjutada valdavalt P-glükoproteiini poolt transporditavate toimeainete süsteemset ekspositsiooni (vt lõigu 4.3 ja 4.5).

In vitro andmed viitavad, et ivosideniib inhibeerib kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides potentsiaalselt OAT3, OATP1B1 ja OATP1B3 ja võib seega suurendada OAT3, OATP1B1 ja OATP1B3 substraatide süsteemset ekspositsiooni (vt lõik 4.5).

Eritumine

Ivosideniibi keskmine näiline kliirens tasakaalukontsentratsiooni faasis oli ivosideniibi ja asatsitidiini kombinatsiooniga ravitavatel äsja diagnoositud ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel 4,6 l/tunnis (35%) ning keskmine poolestusaeg oli 98 tundi (42%).

Ivosideniibi keskmine näiline kliirens tasakaalukontsentratsiooni faasis oli kolangiokartsinoomiga patsientidel 6,1 l/tunnis (31%) ning keskmine poolestusaeg oli 129 tundi (102%).

Tervetel vabatahlikel tuvastati 77% ivosideniibi üksikannusest roojas, millest 67% oli muutumatul kujul. Ligikaudu 17% ivosideniibi ühekordsest annusest tuvastati uriinis, millest 10% oli muutumatul kujul.

Lineaarsus/mittelineaarsus

200 mg kuni 1200 mg suuruste annuste üks kord ööpäevas manustamisel (0,4 kuni 2,4 korda soovitatavast annusest) suurenes ivosideniibi AUC ja C_{max} vähem kui annusega proportsionaalselt.

Eripopulatsioonid

Eakad

Eakatel kuni 84-aastastel patsientidel ei ole täheldatud kliiniliselt olulisi toimeid ivosideniibi farmakokineetikale. Ivosideniibi farmakokineetika 85-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole teada (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Ei ole täheldatud, et kerge või mõõdukas neerukahjustus ($eGFR \geq 30$ mL/min/1,73 m²) avaldaks kliiniliselt olulist toimet ivosideniibi farmakokineetikale. Ivosideniibi farmakokineetika raske neerukahjustusega ($eGFR < 30$ mL/min/1,73 m²) või dialüüsi vajava neerukahjustusega patsientidel ei ole teada (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Võttes aluseks NCI klassifikatsiooni, ei täheldatud kerge maksakahjustusega patsientidel kliiniliselt olulisi toimeid ivosideniibi farmakokineetikale. Ivosideniibi farmakokineetika mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel, kellel on hiljuti diagnoositud ÄML ja kolangiokartsinoom, ei ole teada (vt lõik 4.2). Farmakokineetilised andmed Childi-Pugh' klassifikatsiooni alusel stratifitseeritud maksakahjustusega patsientidel ei ole saadaval.

Muu

Ei ole täheldatud, et sugu, rass, kehakaal või ECOG sooritusvõime mõjutaks kliiniliselt olulistel määral ivosideniibi farmakokineetikat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogiline ohutus

Tõendid ivosideniibi QT-intervalli pikendava toime kohta leiti *in vitro* ja *in vivo* kliinilistes uuringutes kliiniliselt oluliste plasmasisalduste korral.

Korduvtoksilisus

Ivosideniib indutseeris loomkatsetes kliiniliselt oluliste ekspositsioonide juures hematoloogilisi häireid (luuüdi hüpotsellulaarsus, lümfotsüütide arvu langus, punaliblede hulga vähenemine koos ekstramedullaarse hematopoesisiga põrnas), seedetrakti toksilisust, kilpnäärme leide (follikulaarne raku hüpertroofia/hüperplaasia rottidel) maksatoksilisust (transaminaaside aktiivsuse tõus, kaalu suurenemine, hepatotsellulaarne hüpertroofia ja nekroos rottidel ja maksa kaalu suurenemisega seotud hepatotsellulaarne hüpertroofia ahvidel) ja neeruleide (tubulaarne vakuolisatsioon ja nekroos rottidel). Hematoloogilisele süsteemile, seedetraktile ja neerudele avalduvad toksilised toimed oli pöörduvad, samas maksa-, põrna- ja kilpnäärme toksilisust täheldati veel taastumisperioodi lõpus.

Genotoksilisus ja kartsinogeensus

Ivosideniib ei olnud mutageenne või klastogeenne konventsionaalsetes *in vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse analüüsides. Kartsinogeensusu uuringuid ei ole ivosideniibiga teostatud.

Reproduktiooni- ja arengutoksilisus

Fertiilsuse uuringuid ei ole ivosideniibiga teostatud. 28-päevases korduvtoksilisuse uuringus rottidel, täheldati emasrottidel kliinilisest ekspositsioonist (vastavalt AUC-le) ligikaudu 1,7 korda suuremate mittetalutavate annuste manustamisel emaka atroofiat, mis oli pöörduv pärast 14-päevast taastumisperioodi. Kliinilisest ekspositsioonist (vastavalt AUC-le) ligikaudu 1,2 korda suuremate mittetalutavate annuste manustamisel täheldati munandite degeneratsiooni enneaegselt eutaneeritud isasloomadel.

Embrüofetaalse arengu uuringutes rottidel, täheldati loote vähenenud kehakaalu ja hilinevad luustiku moodustumist, kusjuures emal toksilisust ei ilmnenud. Küülikutel täheldati toksilisust emale, spontaanseid aborte, loote vähenenud kehakaalu, suurenenud implantatsioonijärgset kadu, hilinevad luustiku moodustumist ja erisusi vistseraalses arengus (väike põrn). Loomkatsed viitavad, et ivosideniib läbib platsentaarbarjääri ja jõuab loote vereringesse. Rottidel ja küülikutel embrüofetaalses arengus kõrvaltoimeid mitte põhjustanud sisaldused olid vastavalt 0,4 ja 1,4- kordsed kliinilisest ekspositsioonist (vastavalt AUC-le).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Hüpromelloosatsetaatsuktsinaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat
Naatriumlauryülsulfaat (E487)

Polümeerkate

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Laktoosmonohüdraat
Triatsetiin
Indigokarmiinalumiiniumlakk (E132)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida pudelid tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõrge tihedusega polüetüleen (HDPE) pudel polüpropüleenist (PP) lastekindla korgiga ja polüetüleenist (PE) kuumkinnitatava kattepaberiga. Üks pudel sisaldab 60 õhukese polümeerikattega tabletti ja ränigeelist desikanti HDPE konteineris.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1728/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 4. mai 2023

10. TEKSTILÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne ravimi turuletulekut igas liikmesriigis, peab müügiloa hoidja kohaliku ravimiametiga kooskõlastama teabematerjali sisu ja vormi, sealhulgas kommunikatsiooni- ja levitamiskiisi ning mis tahes muud riski minimeerimise programmi aspektid.

Teabematerjalid on mõeldud ÄML-iga patsientidele, kellele määratakse ravi Tibsovo'ga, et anda täiendavat teavet olulise identifitseeritud riski, kapillaaride läbilaskvuse sündroomi kohta.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Tibsovo't turustatakse, peavad kõik Tibsovo'ga ravi saavad patsiendid saama järgmise teabematerjali:

Teave patsientidele:

- Pakendi infoleht

- Patsiendi hoiatuskaart:
 - Teave ÄML-iga patsientidele, et ravi Tibsovo'ga võib põhjustada kapillaaride läbilaskvuse sündroomi.
 - Ohutusprobleemidega seotud nähtude ja sümptomite kirjeldus ning juhised, millal peab pöörduma arsti poole, kui kahtlustatakse kapillaaride läbilaskvuse sündroomi.
 - Hoiatus arstidele, kes patsienti ravivad, sealhulgas ka erakorralise meditsiini osakonnas, et see patsient saab ravi Tibsovo'ga.
 - Tibsovo't välja kirjutanud raviarsti kontaktandmed.
 - Patsient peab kaarti kogu aeg kaasas kandma ja näitama, mis tahes arstile, kes teda ravib.

Patsiendi hoiatuskaart lisatakse pakendisse ja selle sisu kooskõlastatakse pakendimärgistuse osana.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tibsovo 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ivosideniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 250 mg ivosideniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Desikanti ei tohi alla neelata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudelid tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1728/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Tibsovo 250 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PUDEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tibsovo 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ivosideniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 250 mg ivosideniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Desikanti ei tohi alla neelata.

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudelid tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Les Laboratoires Servier

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1728/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PATSIENDI HOIATUSKAART

PATSIENDI HOIATUSKAART – ÄGE MÜELOIDNE LEUKEEMIA

**Tibsovo 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ivosideniib**

Teave patsiendile, kes saab ravimit ägeda müeloidse leukeemia raviks

See patsiendi hoiatuskaart sisaldab teie ja arsti jaoks Tibsovo kohta olulist teavet.

- Kandke seda kaarti endaga kogu aeg kaasas.
- Õelge mis tahes arstile, apteekrile või meditsiiniõele, et te võtate Tibsovo't.
- Kui teil tekivad mis tahes allpool loetletud sümptomid, võtke otsekohe ühendust arstiga ja näidake talle patsiendi hoiatuskaarti.
- Veenduge, et teil on olemas hoiatuskaardi viimane versioon. Te leiate selle oma viimasest ravimikarbist.

Teave teie ravi kohta

- Tibsovo't kasutatakse ägeda müeloidse leukeemia (ÄML) raviks täiskasvanutel kombinatsioonis teise vähivastase ravimiga, mida nimetatakse "asatsitidiiniks". Tibsovo't kasutatakse vaid patsientidel, kelle ÄML on seotud muutusega (mutatsiooniga) IDH1 valgus.
- Tibsovo võib põhjustada **raskeid kõrvaltoimeid** sealhulgas rasket seisundit, mida nimetatakse **diferentseerumissündroomiks**.
- Mitte ravimisel võib kapillaaride läbilaskvuse sündroom olla eluohtlik.
- Diferentseerumissündroom võib ÄML-iga patsientidel ilmned kuni 46 päeva jooksul pärast ravi alustamist.

Pöörduge otsekohe arsti poole, kui teil tekivad mis tahes järgmistest diferentseerumissündroomi sümptomitest:

- palavik
- köha
- hingamisraskused
- lööve
- urineerimise vähenemine
- pearinglus või joobnu tunne
- kiire kehakaalu tõus
- käte või jalgade turse

Täiendavat teavet lugege Tibsovo pakendi infolehdest.

Teave arstidele

- Tibsovo'ga ravi saanud patsiendid on kogenud diferentseerumissündroomi, mis võib mitteravimise korral olla eluohtlik või surmaga lõpev.
- Diferentseerumissündroom ÄML-iga patsientidel ilmnes kuni 46 päeva jooksul pärast ravi alustamist.
- Diferentseerumissündroom on seotud müeloidsete rakkude kiire proliferatsiooniga ja diferentseerumisega.

Sümptomid hõlmavad:

Mitte-infektsioosne leukotsütoos, perifeerne turse, palavik, düspnoe, pleuraefusioon, hüpotensioon, hüpoksia, kopsuturse, kopsupõletik, perikardiefusioon, lööve, vedeliku ülekoormus, tuumori lüüsi sündroom ja kreatiniinisalduse suurenemine.

- Kui kahtlustatakse diferentseerumissündroomi, manustage süsteemseid kortikosteroide ja alustage hemodünaamilist jälgimist kuni sümptomite leevenemiseni minimaalselt 3 päeva jooksul.

Täiendavat teavet lugege Tibsovo ravimi omaduste kokkuvõttest.

Palun täitke see lõik

Patsiendi nimi: _____

Sünniaeg: _____

Tibsovo'ga ravi alustamise kuupäev ja annus: _____

Raviarsti kontaktandmed: _____

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Tibsovo 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid ivosideniib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tibsovo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tibsovo võtmist
3. Kuidas Tibsovo't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tibsovo't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tibsovo ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Tibsovo

Tibsovo sisaldab toimeainena ivosideniibi. See on ravim, mida kasutatakse teatud tüüpi vähi raviks, mis sisaldab muteerunud (muutunud) geeni, mis toodab valku, mida teatakse kui IDH1 ja mis mängib olulist rolli rakudele energia tootmises. Kui IDH1 geen on muteerunud, on muutunud ka IDH1 valk ja see ei funktsioneerigi õigesti ning need muutused rakus võivad viia vähi tekkeni. Tibsovo blokeerib IDH1 valgu muteerunud vormi ja aitab aeglustada või peatada vähi kasvu.

Milleks Tibsovo't kasutatakse

Tibsovo't kasutatakse täiskasvanud patsientide raviks, kellel on:

- äge müeloidne leukeemia. Kui seda kasutatakse ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel, siis manustatakse seda kombinatsioonis teise vähivastase ravimiga, mida nimetatakse asatsitidiiniks.
- sapipõievähk (nimetatakse ka kolangiokartsinoomiks). Tibsovo't kasutatakse ainuravina patsientidel, kelle sapipõievähk on levinud teistesse kehaosadesse ning kes on eelnevalt saanud vähemalt ühte ravi.

Tibsovo't kasutatakse vaid nendel patsientidel, kelle äge müeloidne leukeemia või sapipõievähk on seotud IDH1 valgu muutusega (mutatsiooniga).

2. Mida on vaja teada enne Tibsovo võtmist

Enne, kui teie arst otsustab, kas see ravim on teie jaoks sobilik, teeb ta teile testi, et kontrollida, kas teil esineb IDH1 valgus mutatsioon.

Tibsovo't ei tohi võtta

- kui te olete **ivosideniibi** või selle ravimi **mis tahes koostisosade** (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.
- kui te juba võtate ravimeid nagu dabigatraan (ravim, mida kasutatakse verehüüvete tekke ennetamiseks), naistepunaürt (taimne ravim depressiooni ja ärevuse raviks), rifampitsiin (ravim, mida kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks) või teatud ravimid, mida kasutatakse epilepsia raviks (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin).
- kui teil on kaasasündinud südameprobleem, mida nimetatakse kaasasündinud pika QTc sündroomiks.
- kui teie perekonnas on esinenud äkksurma või südamerütmihäireid südame alumistes kambrites (vatsakestes).
- kui teil on rasked häired südame elektrilises aktiivsuses, mis mõjutab selle rütmi ja mida nimetatakse QTc pikenemiseks.

Ärge võtke Tibsovo't, kui mõni nimetatust käib teie kohta. Kui te ei ole kindel, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Diferentseerumissündroom ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel:

Tibsovo võib põhjustada ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel rasket seisundit, mida teatakse kui **diferentseerumissündroomi**. See on seisund, mis mõjutab teie vererakke ja mis võib ravimata jätmise korral olla eluohtlik.

Otsige kiirelt arstiabi, kui teil tekivad pärast Tibsovo võtmist mis tahes järgmistest sümptomitest:

- palavik,
- köha,
- hingamisraskused,
- lööve,
- urineerimise vähenemine,
- pearinglus või joobnu tunne,
- kiire kehakaalu tõus
- käte või jalgade turse.

Need võivad olla diferentseerumissündroomi sümptomid.

Pakend sisaldab patsiendi hoiatuskaarti, mida tuleb alati endaga kaasas kanda. See annab teile ja teie arstile olulist teavet, mida teha diferentseerumissündroomi sümptomi korral (vt lõik 4).

QT intervalli pikenemine:

Tibsovo võib põhjustada rasket seisundit, mida teatakse kui QTc intervalli pikenemine, mis võib põhjustada ebaregulaarseid südamelööke ja eluohtlikke arütmiaid (häired südame elektrilises aktiivsuses, mis mõjutab südamerütmi). Enne ravi ja ravi ajal, peab teie arst kontrollima teie südame elektrilist aktiivsust (vt lõik „Regulaarsed analüüsid“). Kui tunnete pärast Tibsovo võtmist pearinglust, joobnu tunnet, südamepekslemist või minestamise tunnet (vt ka lõik 4), **otsige kiirelt arstiabi**. Tibsovo'ga ravi ajal öelge oma arstile enne, kui te alustate mõne uue ravimi võtmist, kuna need võivad suurendada südamerütmihäirete riski.

Kui teil tekib mõni nimetatud raske kõrvaltoime, võib teie arst määrata teile nende raviks teisi ravimeid ja paluda teil katkestada mõneks ajaks Tibsovo manustamine või lõpetada selle võtmine jäädavalt.

Pidage nõu oma arstiga **enne Tibsovo võtmist**:

- kui teil on **südameprobleemid** või **elektrolüütide tasakaaluhäired** (nt naatrium, kaalium, kaltsium või magneesium);
- kui te võtate teatud ravimeid, **mis võivad mõjutada südant** (nt arütmiaid ennetavaid ravimeid, mida nimetatakse antiarütmikumideks, teatud antibiootikume, teatud seentevastaseid ravimeid ning iivelduse ja oksendamise ennetamiseks kasutatavaid ravimeid - vt lõik 'Muud ravimid ja Tibsovo');
- kui teil on neeruprobleemid;
- kui teil on maksaprobleemid.

Regulaarsed analüüsid

Enne ravi ja ravi ajal Tibsovo'ga jälgib teie arst teid hoolikalt. Teile on vaja regulaarselt teha elektrokardiogramm (EKG, südame elektrilise aktiivsuse mõõtmine), et jälgida teie südamerütmi. EKG on südame elektrilise aktiivsuse mõõtmine. Teile tehakse EKG üks nädal enne Tibsovo'ga ravi alustamist, üks kord nädalas esimese kolme ravinädala jooksul ning seejärel igakuiselt. Juhul, kui arst peab seda vajalikuks, võidakse teile teha täiendavaid EKG uuringuid. Kui te alustate teatud ravimite võtmist, mis võivad mõjutada teie südant, tehakse teile EKG enne uue ravimiga ravi alustamist ja selle ajal vastavalt vajadusele.

Enne ravi alustamist ja seejärel regulaarselt ravi ajal tehakse teile vereanalüüse. Vajadusel võib teie arst vähendada Tibsovo annust, katkestada ravi ajutiselt või lõpetada see jäädavalt.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele ja alla 18-aastastele noorukitele, kuna puuduvad andmed selle ravimi kasutamisest sellel patsientide rühmal.

Muud ravimid ja Tibsovo

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See on oluline, kuna teised ravimid võivad mõjutada Tibsovo toimet või suurendada kõrvaltoimete tekkeriski, samuti võib Tibsovo mõjutada teiste ravimite toimet.

Eriti, **peate te ütlema oma arstile**, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest, et arst saaks hinnata, kas teie ravi on vaja muuta:

- **antibiootikumid** bakteriaalsete infektsioonide raviks (nt erütromütsiin, klaritromütsiin, bensüülpenitsilliin, tsiprofloksatsiin, levofloksatsiin);
- **varfariin** (kasutatakse verehüüvete ennetamiseks);
- **seeninfektsioonide ravimid** (nt itrakonasool, ketokonasool, flukonasool, isavukonasool, posakonasool, vorikonasool);
- **südamerütmi mõjutavad ravimid**, mida teatakse kui antiarütmikume (nt diltiaseem, verapamiil, kinidiin);
- **iiveldus- ja oksendamisevastased ravimid**, mida teatakse kui antiemeetikume (nt aprepitant, ondansetron, tropisetron, granisetron);
- **organi siirdamise järgselt kasutatavad ravimid**, mida teatakse kui immunosupressante (nt tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus, takroliimus);
- **HIV ravimid** (nt raltegraviir, ritonaviir, atasanaviir);
- **alfentanüül** (kasutatakse tuimastamiseks operatsioonidel);
- **fentanüül** (kasutatakse tugeva valu raviks);
- **pimosiid** (kasutatakse skisofreenia raviks);
- **vähiravimid** (nt tsüklofosfamiid, ifosfamiid, paklitakseel);
- **metadoon** (kasutatakse morfiini või heroiniisõltuvuse või tugeva valu raviks);
- **2. tüüpi diabeedi ravimid** (pioglitasoon, repagliniid);
- **omeprasool** (kasutatakse maohaavandite ja maohapperefluksi raviks);
- **furosemiid** (kasutatakse tursete raviks);
- **kõrge kolesteroolisisalduse ravimid**, mida teatakse kui statiine (nt atorvastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin);
- **lamotrigiin** (kasutatakse epilepsia raviks).

Tibsovo koos toidu ja joogiga

Ärge tarbige ravi ajal Tibsovo'ga greipfruuti või greipfruudimahla, kuna see võib mõjutada selle ravimi toimet.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Tibsovo't ei tohi kasutada raseduse ajal, kuna see võib kahjustada sündimata last. Enne ravi alustamist Tibsovo'ga peavad rasedumisvõimelised naised tegema rasedustesti ning vältima rasestumist ravi ajal.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Võtke otsekohe ühendust oma arsti või meditsiiniõega, kui te rasestute Tibsovo kasutamise ajal.

Kontratseptsioon

Tibsovo't ei tohi kasutada raseduse ajal, kuna see võib kahjustada sündimata last.

Rasedumisvõimelised naised ja mehed, kelle naised on rasedumisvõimelised, peavad Tibsovo'ga ravi ajal ja vähemalt 1 kuu jooksul pärast viimast annust kasutama raseduse vältimiseks efektiivseid rasedumisvastaseid vahendeid.

Tibsovo võib vähendada hormonaalsete kontratseptiivide toimimist. Kui teie või teie partner kasutate hormonaalset rasedumisvastast meetodit (nt rasedumisvastased pillid, plaastrid või implantaadid), peate te raseduse vältimiseks **kasutama samaaegselt rasedumisvastast barjäärimeetodit** (nt kondoom või diafragma). Arutage sobiliku rasedumisvastase vahendi valimist oma arsti või meditsiiniõega.

Imetamine

Ei ole teada, kas ivosideniib eritub rinnapiima. **Ärge** imetage last rinnaga ravi ajal Tibsovo'ga ja vähemalt 1 kuu pärast viimast annust.

Fertiilsus

Ei ole teada, kas Tibsovo mõjutab viljatust. Kui te muretsete ravi ajal Tibsovo'ga oma viljakuse pärast, rääkige sellest oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei avalda märkimisväärset toimet teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele. Kui te tunnete end pärast Tibsovo võtmist halvasti, ärge juhtige autot, ega käsitsege masinaid.

Tibsovo sisaldab laktoosi ja naatriumi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

3. Kuidas Tibsovo't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Soovitav annus on **2 tabletti** (500 mg ivosideniibi) üks kord ööpäevas manustatuna **iga päev ligikaudu samal kellaajal**.

Kui te võtate mingeid teisi ravimeid, võib arst paluda teil võtta 1 tableti ööpäevas (250 mg ivosideniibi), et aidata teil **paremini taluda teatud kõrvaltoimeid**.

- Võtke tablette **ilma toiduta**. Ärge sööge midagi **2 tundi enne** ja **1 tunni jooksul pärast** tablettide võtmist.

- Neelake tabletid tervelt koos veega.
- **Ärge neelake** pudelis olevat **desikanti**. Desikant kaitseb tablette niiskuse eest (vt lõigud 5 ja 6).
- Kui te oksendate pärast oma tavalise annuse manustamist, **ärge** võtke täiendavaid tablette. Võtke oma järgmine annus nagu tavaliselt, järgmisel päeval.

Kui te võtate Tibsovo't rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate kogemata rohkem tablette, kui teie arst on teile määranud, **otsige kiiret arstiabi** ja võtke ravimipudel endaga kaasa.

Kui te unustate Tibsovo't võtta

Kui te unustate annuse võtta või ei võta seda tavapärasel ajal, võtke tablett niipea kui võimalik, välja arvatud juhul, kui uue annuse võtmiseni on jäänud alla 12 tunni. **Ärge võtke** kahte annust 12 tunni jooksul. Võtke järgmine annus järgmisel päeval tavapärasel ajal.

Kui kaua Tibsovo't võtta

Te peate selle ravimi võtmist jätkama nii kaua, kuni arst ütleb teile. **Ärge** katkestage ravimi võtmist enne, kui te olete seda arutanud oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Otsige kiirelt arstiabi, kui teil tekivad mõned järgmistest kõrvaltoimetest. Allpool nimetatud sümptomid võivad tekkida tõsise seisundi tõttu, mida teatakse kui diferentseerumissündroomi või QTc- intervalli pikenemist, mis mõlemad võivad olla eluohtlikud:

- Diferentseerumissündroom

Võtke oma arstiga otsekohe ühendust, kui teil tekivad mis tahes järgmised sümptomid:

- palavik,
- köha,
- hingamisraskused,
- lööve,
- urineerimise vähenemine,
- pearinglus või joobnu tunne,
- kiire kehakaalu tõus
- käte või jalgade turse.

Mõned või kõik nendest sümptomitest võivad olla sellise seisundi nähud, mida nimetatakse diferentseerumise sündroomiks (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st). Ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel tekkis diferentseerumise sündroom kuni 46 päeva jooksul pärast Tibsovoga ravi alustamist.

- Südamerütmi probleemid (QTc intervalli pikenemine)

Võtke otsekohe oma arstiga ühendust, kui te tunnete muutusi südamerütmis või te tunnete pearinglust, joobnu- või minestamise tunnet. Need võivad olla südameprobleemi nähud, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st).

Muud kõrvaltoimed

Õelge oma arstile, kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

Ägeda müeloidse leukeemiaga patsiendid

Väga sage (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st):

- oksendamine;
- neutropeenias (madal neutrofiilide arv; teatud tüüpi valged verelibled, mis võitlevad infektsioonidega);
- trombotsütoopenia (madal trombotsüütide arv, mis võib põhjustada verejooksu ja verevalumeid);
- leukotsütoos (valgete vereliblede suur arv);
- unetus (uinumisraskused);
- valu jäsemetes, liigesevalu;
- peavalu;
- pearinglus;
- seljavalu.

Sage (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 100-st):

- suu- või kurguvalu;
- perifeerne neuropaatia (närvikahjustus kätes ja jalgades, mis põhjustab valu ja tuimust, põletus- ja surinatunnet);
- leukopeenia (valgete vereliblede madal arv).

Sapipõievähiga patsiendid

Väga sage (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st):

- väsimus;
- iiveldus;
- kõhuvalu;
- kõhulahtisus;
- söögiisu kaotus;
- astsiit (vedeliku kogunemine kõhupiirkonnas);
- oksendamine;
- aneemia (punaste vererakkude arvu langus);
- peavalu;
- muutused maksafunktsioonianalüüsides (aspartaataminotransaminaasi suurenemine);
- perifeerne neuropaatia (närvikahjustus kätes ja jalgades, mis põhjustab valu ja tuimust, põletus- ja surinatunnet);
- lööve;
- vere bilirubiini (punaste vereliblede lagunemise produkt) sisalduse suurenemine, mis võib põhjustada naha ja silmade kollasust.

Sage (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 100-st):

- valgete vereliblede arvu vähenemine;
- trombotsüütide arvu vähenemine;
- muutused maksafunktsioonianalüüsides (alaniiniaminotransaminaasi suurenemine);
- minestamine;
- hüperbilirubineemia (bilirubiinisalduse suurenemine veres);
- kolestaatiline ikterus (sapi kogunemine põhjustades naha või silmade kollasust).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tibsovo't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudeli sildil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida pudelid tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult. Hoida desikant pudelis (vt lõik 6).

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tibsovo sisaldab

- Toimeaine on ivosideniib. Üks tablett sisaldab 250 mg ivosideniibi.
- Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, hüpromelloosatsetaatsuktsinaat, veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat, naatriumlaurylsulfaat (E487), hüpromelloos, titaandioksiid (E171), laktoosmonohüdraat, triatsetiin ja indigokarmiinalumiiniulakk (E132) (vt lõik 2 „Tibsovo sisaldab laktoosi ja naatriumi“).

Kuidas Tibsovo välja näeb ja pakendi sisu

- Sinised ovaalse kujuga tabletid, mille ühele küljele on pressitud „IVO“ ja teisele küljele „250“.
- Tibsovo on saadaval pudelites, mis sisaldavad 60 õhukese polümeerikattega tabletti ja desikanti. Pudelid on pakendatud karpi, iga karp sisaldab 1 pudelit.

Müügiloa hoidja

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Prantsusmaa

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

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

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

Magyarország
Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Norge

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

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija
SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht on saadaval Euroopa Ravimiameti kodulehel kõikides Euroopa Liidu/ Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikide keeltes.