

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tibsovo 250 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg ivosidenibia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää laktoosimonohydraattia, joka vastaa 9,5 mg laktoosia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Sininen, soikionmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, noin 18 mm pitkä, jonka toiselle puolelle on painettu "IVO" ja toiselle puolelle "250".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tibsovo on tarkoitettu yhdistelmänä atsisitidiinin kanssa sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on hiljattain todettu akuutti myeloinen leukemia (AML), jossa on isositraattidehydrogenaasi-1 (IDH1) R132 -mutaatio, ja joille tavanomainen induktiosolunsalpaajahoito ei sovellu (ks. kohta 5.1).

Tibsovo on tarkoitettu monoterapiana sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on paikallisesti edennyt tai metastoiva kolangiokarsinoma, jossa on IDH1 R132 -mutaatio, ja joita on aikaisemmin hoidettu ainakin yhdellä systeemisellä hoitolinjalla (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava sellaisten lääkäreiden valvonnassa, jotka ovat perehtyneitä syöpälääkkeiden käyttöön.

Ennen Tibsovo-valmisteen käyttämistä potilailta täytyy olla vahvistettu IDH1 R132 -mutaatio, joka on todettu asianmukaisella diagnostisella testillä.

Annostus

Akuutti myeloinen leukemia

Suosittelun annos on 500 mg ivosidenibia (2 x 250 mg tablettia) suun kautta otettuna kerran vuorokaudessa.

Ivosidenibi on aloitettava syklin 1 päivänä 1, yhdessä atsisitidiinin kanssa annoksella 75 mg/m² kehon pinta-alaa kohden, laskimoon tai ihon alle, kerran vuorokaudessa jokaisen 28 päivän syklin päivinä 1-7.

Atsasitidiinin ensimmäisessä hoitosykliässä annoksen on oltava 100-prosenttinen. Suositellaan, että potilaita hoidetaan vähintään 6 syklin ajan.
Katso atsasitidiinin annostus ja antotapa atsasitidiinin täydellisistä valmistetiedoista.

Hoitoa on jatkettava, kunnes sairaus etenee tai potilas ei enää siedä hoitoa.

Kolangiokarsinooma

Suosittelun annos on 500 mg ivosidenibia (2 x 250 mg tablettia) suun kautta otettuna kerran vuorokaudessa.

Hoitoa on jatkettava, kunnes sairaus etenee tai potilas ei enää siedä hoitoa.

Väliin jääneet tai viivästyneet annokset

Jos annos jää väliin tai sitä ei oteta tavalliseen aikaan, tabletit on otettava mahdollisimman pian 12 tunnin sisällä väliin jääneen annoksen jälkeen. Kahta annosta ei saa ottaa 12 tunnin sisällä. Tabletit on otettava tavalliseen tapaan seuraavana päivänä.

Jos potilas oksentaa annoksen, korvaavia tabletteja ei pidä ottaa. Tabletit on otettava tavalliseen tapaan seuraavana päivänä.

Varotoimet ennen antoa ja seuranta

Ennen hoidon aloittamista on otettava sydänsähkökäyrä (EKG). Sykkeeseen suhteutetun QT:n (QTc) on oltava alle 450 millisekuntia ennen hoidon aloittamista, ja jos epänormaali QT-aika havaitaan, lääkäreiden on arvioitava tarkasti ivosidenibihoidon aloittamisen hyöty ja riski. Jos QTc-aika on pidentynyt välille 480 millisekuntia ja 500 millisekuntia, ivosidenibihoito tulee aloittaa vain poikkeuksellisissa tilanteissa ja siihen tulee liittyä tarkka seuranta.

EKG on otettava ennen hoidon aloittamista, vähintään viikoittain hoidon ensimmäisten 3 viikon aikana ja tämän jälkeen kuukausittain, jos QTc-aika pysyy arvossa ≤ 480 millisekuntia. Epänormaalit QTc-ajat on hoidettava viipymättä (ks. taulukko 1 ja kohta 4.4). Jos oireet viittaavat pidentyneeseen QTc aikaan, EKG on otettava kliinisen tarpeen mukaan.

Sellaisten lääkevalmisteiden, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa, tai kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A4:n estäjien samanaikainen anto voi suurentaa QTc-ajan pidentymisen riskiä, ja niitä on vältettävä mahdollisuuksien mukaan Tibsovo-hoidon aikana. Potilaita on hoidettava varovaisuutta noudattaen ja QTc-ajan mahdollista pitenemistä tarkasti seuraten, mikäli muu sopiva hoitovaihtoehto ei ole mahdollinen. EKG on otettava ennen samanaikaista antoa, sitä on seurattava viikoittain vähintään 3 viikon ajan ja tämän jälkeen kliinisen tarpeen mukaan (ks. alla ja kohdat 4.4, 4.5 ja 4.8).

Täydellinen verenkuva ja veren kemialliset arvot on arvioitava ennen Tibsovo-valmisteen käytön aloittamista, sekä ainakin kerran viikossa ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja joka toinen viikko toisen kuukauden aikana, ja jokaisella käynnillä hoidon keston ajan kliinisen tarpeen mukaan.

Annosmuutokset, jos samanaikaisesti annetaan kohtalaisia tai voimakkaita CYP3A4:n estäjiä

Jos kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A4:n estäjien käyttöä ei voida välttää, ivosidenibin suositeltu annos on pienennettävä 250 mg:aan (1 x 250 mg:n tabletti) kerran vuorokaudessa. Jos kohtalaisen tai voimakkaan CYP3A4:n estäjän käyttö keskeytetään, ivosidenibin annos on nostettava 500 mg:aan, kun on kulunut vähintään 5 CYP3A4:n estäjän puoliintumisaikaa (ks. alla ja kohdat 4.4 ja 4.5).

Taulukko 1 - Suositellut annosmuutokset haittavaikutusten ilmaantuessa

Haittavaikutus	Suosittelut toimenpiteet
Erilaistumisoireyhtymä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)	- Jos erilaistumisoireyhtymää epäillään, anna systeemisiä kortikosteroideja vähintään 3 vuorokautta ja pienennä annosta asteittain vasta sitten, kun oireet ovat poistuneet. Liian varhainen hoidon keskeyttäminen voi johtaa oireiden palaamiseen takaisin. - Aloita hemodynaaminen seuranta, kunnes oireet ovat poistuneet, ja vähintään 3 vuorokauden ajaksi. - Keskeytä Tibsovo-valmisteen käyttö, jos vaikeat merkit/oireet jatkuvat yli 48 tunnin ajan systeemisten kortikosteroidien käytön aloittamisen jälkeen. - Jatka hoitoa taas annoksella 500 mg ivosidenibia kerran vuorokaudessa, kun merkit/oireet ovat kohtalaisia tai vähäisempiä ja kun kliininen tila on kohentunut.
Leukosytoosi (valkosolujen kokonaismäärän absoluuttinen lisäys $> 15 \times 10^9/l$ lähtötilanteesta, ks. kohdat 4.4 ja 4.8)	- Aloita hoito hydroksikarbamidilla hoitoyksikön hoitokäytäntöjen mukaisesti ja aloita leukaferesi klinisen tarpeen mukaan. - Pienennä hydroksikarbamidiannosta vasta sen jälkeen kun leukosytoosi paranee tai poistuu. Liian varhainen hoidon keskeyttäminen voi johtaa sen palaamiseen takaisin. - Keskeytä Tibsovo-hoito, jos leukosytoosi ei ole parantunut hydroksikarbamidin aloittamisen jälkeen. - Jatka hoitoa taas annoksella 500 mg ivosidenibia kerran vuorokaudessa, kun leukosytoosi on poistunut.
QTc-ajan pidentyminen > 480 – 500 millisekuntia (aste 2, ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 4.8)	- Seuraa elektrolyyttitasoja ja anna lisää elektrolyyttejä klinisen tarpeen mukaan. - Käy läpi ja säädä samanaikaisesti annettavat lääkevalmisteet, joilla on tunnettuja QTc-aikaa pidentäviä vaikutuksia (ks. kohta 4.5). - Keskeytä Tibsovo-valmisteen käyttö, kunnes QTc-aika palaa arvoon ≤ 480 millisekuntia. - Jatka hoitoa 500 mg:lla ivosidenibia kerran vuorokaudessa sen jälkeen, kun QTc-aika on palannut arvoon ≤ 480 millisekuntia. - Seuraa EKG:tä vähintään kerran viikossa 3 viikon ajan ja klinisen tarpeen mukaan sen jälkeen kun QTc-aika on palannut arvoon ≤ 480 millisekuntia.
QTc-ajan pidentyminen arvoon > 500 millisekuntia (aste 3, ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 4.8)	- Seuraa elektrolyyttitasoja ja anna lisää elektrolyyttejä klinisen tarpeen mukaan. - Käy läpi ja säädä samanaikaisesti annettavat lääkevalmisteet, joilla on tunnettuja QTc-aikaa pidentäviä vaikutuksia (ks. kohta 4.5). - Keskeytä Tibsovo-valmisteen käyttö ja seuraa EKG:tä 24 tunnin välein, kunnes QTc-aika on palannut arvoon, joka on enintään 30 millisekuntia lähtötilanteesta tai ≤ 480 millisekuntia. - Jos QTc-aika pidentyy arvoon > 500 millisekuntia, jo suunnitellun ivosidenibin käytön keskeyttämisen lisäksi harkitse potilaan asettamista jatkuvaan

Taulukko 1 - Suositellut annosmuutokset haittavaikutusten ilmaantuessa

Haittavaikutus	Suosittelut toimenpiteet
	sydänsähkökäyräseurantaan, kunnes QTc-aika palaa arvoon < 500 millisekuntia. • Jatka hoitoa 250 mg:lla ivosidenibia kerran vuorokaudessa sen jälkeen kun QTc-aika on palannut arvoon, joka on enintään 30 millisekuntia lähtötilanteesta tai ≤ 480 millisekuntia. • Seuraa EKG:tä vähintään kerran viikossa 3 viikon ajan ja kliinisen tarpeen mukaan sen jälkeen kun QTc-aika on palannut arvoon, joka on enintään 30 millisekuntia lähtötilanteesta tai ≤ 480 millisekuntia. • Jos QTc-ajan pidentymiseen tunnistetaan vaihtoehtoinen etiologia, ivosidenibiannos voidaan suurentaa 500 mg:aan kerran vuorokaudessa.
QTc-arvon pidentyminen, johon liittyy hengenvaarallisen kammioarytmian merkkejä/oireita (aste 4, ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 4.8)	• Keskeytä hoito pysyvästi.
Muut asteen ≥ 3 haittavaikutukset	• Keskeytä Tibsovo-valmisteen käyttö, kunnes toksisuuslievenee asteeseen 1 tai sitä alhaisemmaksi tai lähtötilanteeseen, ja aloita sitten hoito uudelleen annoksella 500 mg kerran vuorokaudessa (asteen 3 toksisuus) tai 250 mg kerran vuorokaudessa (asteen 4 toksisuus). • Jos asteen 3 toksisuus ilmenee uudelleen (toisen kerran), pienennä Tibsovo-annosta 250 mg:aan kerran vuorokaudessa, kunnes toksisuus poistuu, ja aloita sitten uudelleen annoksella 500 mg kerran vuorokaudessa. • Jos asteen 3 toksisuus ilmenee uudelleen (kolmannen kerran) tai asteen 4 toksisuus ilmenee uudelleen, lopeta Tibsovo-valmisteen käyttö.

Aste 1 on lievä, aste 2 on kohtalainen, aste 3 on vaikea, aste 4 on hengenvaarallinen.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla (≥ 65-vuotiaat, ks. kohdat 4.8 ja 5.2). Yli 85-vuotiaista potilaista ei ole saatavilla tietoja.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä (eGFR ≥ 60 – < 90 ml/min/1,73 m²) tai kohtalainen (eGFR ≥ 30 – < 60 ml/min/1,73 m²) munuaisten vajaatoiminta. Suositeltua annosta ei ole määritetty potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²). Tibsovo-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ja tätä potilasryhmää on seurattava tarkasti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A). Suositeltua annosta ei ole määritetty potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokat B ja C). Tibsovo-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, ja tätä potilasryhmää on seurattava tarkasti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Tibsovo-valmisteen turvallisuutta ja tehoa < 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Tibsovo otetaan suun kautta.

Tabletit otetaan kerran vuorokaudessa suurin piirtein samaan aikaan joka päivä. Potilaiden ei tule syödä mitään 2 tuntiin ennen tablettien ottamista eikä 1 tuntiin tablettien ottamisen jälkeen (ks. kohta 5.2). Tabletit tulee niellä kokonaisina veden kanssa.

Potilaita on neuvottava välttämään greippiä ja greippimehua hoidon aikana (ks. kohta 4.5). Potilaita on myös neuvottava olemaan nielemättä tablettipullossa olevaa piidioksidigeelikuivausainetta (ks. kohta 6.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Voimakkaiden CYP3A4:n indusoiden tai dabigatranin samanaikainen anto (ks. kohta 4.5).

Syynynäinen pitkä QT -oireyhtymä.

Sukuhistoria, jossa on äkkikuolemia tai polymorfinen kammioarytmia.

QT/QTc-aika > 500 millisekuntia, suhteutusmenetelmästä riippumatta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erilaistumisoireyhtymä potilailla, joilla on akuutti myeloinen leukemia

Erilaistumisoireyhtymää on raportoitu ivosidenibihoidon jälkeen (ks. kohta 4.8).

Erilaistumisoireyhtymä voi olla hengenvaarallinen tai kuolemaan johtava, jos sitä ei hoideta (ks. jäljempänä ja kohta 4.2). Erilaistumisoireyhtymään liittyy myelooisten solujen nopea proliferaatio ja erilaistuminen. Oireita ovat mm. ei-infektioosi leukosytoosi, perifeerinen ödeema, kuume, dyspnea, pleuraeffuusio, hypotensio, hypoksia, keuhkoödeema, pneumoniitti, perikardiaalinen effuusio, ihottuma, nesteylimäärä, tuumorilyysioireyhtymä ja kohonnut kreatiinipitoisuus. Potilaille on kerrottava erilaistumisoireyhtymän merkeistä ja oireista, heitä on neuvottava ottamaan heti yhteyttä lääkäriin, jos niitä ilmenee, ja muistutettava potilaan hälytyskortin pitämisestä aina mukana.

Jos erilaistumisoireyhtymää epäillään, anna systeemisiä kortikosteroideja ja aloita hemodynaaminen seuranta, kunnes oireet poistuvat, mutta jatka sitä kuitenkin vähintään 3 vuorokauden ajan.

Jos havaitaan leukosytoosia, aloita hoito hydroksikarbamidilla hoitoyksikön hoitokäytäntöjen mukaisesti ja aloita leukaferesi klinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.5).

Pienennä kortikosteroidien ja hydroksikarbamidin annosta vasta sen jälkeen kun oireet ovat poistuneet. Erilaistumisoireyhtymän oireet voivat palata, jos kortikosteroidi- ja/tai hydroksikarbamidihoido keskeytetään liian aikaisin. Keskeytä Tibsovo-hoito, jos vaikeat merkit/oireet jatkuvat yli 48 tuntia systeemisten kortikosteroidien aloittamisen jälkeen, ja jatka hoitoa 500 mg:lla ivosidenibia kerran vuorokaudessa, kun merkit/oireet ovat kohtalaisia tai vähäisempiä ja kun potilaan tila on kohentunut.

QTc-ajan pidentyminen

QTc-ajan pidentymistä on raportoitu ivosidenibihoidon jälkeen (ks. kohta 4.8).

EKG tulee ottaa ennen hoidon aloittamista, vähintään viikoittain hoidon ensimmäisten 3 viikon aikana ja tämän jälkeen kuukausittain, jos QTc-aika pysyy arvossa ≤ 480 millisekuntia (ks. kohta 4.2). Kaikki epänormaalit arvot on hoidettava välittömästi (ks. kohta 4.2). Jos oireet viittaavat niihin, EKG on otettava kliinisen tarpeen mukaan. Mikäli potilaalla on voimakasta oksentelua ja/tai ripulia, potilaalta tulee arvioida mahdolliset poikkeavuudet seerumin elektrolyyteissä, erityisesti hypokalemia ja magnesiumium.

Potilaille on kerrottava QT-ajan pidentymisen riskistä, sen merkeistä ja oireista (sydämentykytys, heitehuimaus, pyörtyminen tai jopa sydämenpysähdys), ja heitä on neuvottava ottamaan heti yhteyttä lääkäriin, jos näitä ilmenee.

Sellaisten lääkevalmisteiden, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa, tai kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A4:n estäjien samanaikainen anto voi suurentaa QTc-ajan pidentymisen riskiä, ja niitä on vältettävä mahdollisuuksien mukaan Tibsovo-hoidon aikana. Potilaita on hoidettava varovaisuutta noudattaen ja QTc-ajan mahdollista pitenemistä on seurattava tarkasti, jos muun sopivan vaihtoehdon käyttäminen ei ole mahdollista. EKG on otettava ennen samanaikaista antoa, sitä on seurattava viikoittain vähintään 3 viikon ajan ja tämän jälkeen kliinisen tarpeen mukaan. Ivosidenibin suositeltua annosta on pienennettävä 250 mg:aan kerran vuorokaudessa, jos kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A4:n estäjien käyttöä ei voida välttää (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Jos furosemidin (OAT3:n substraatti) anto on kliinisesti tarpeellista erilaistumisoireyhtymän merkkien/oireiden hoitamiseksi, potilaita on seurattava tarkasti elektrolyyttien epätasapainon ja QTc-ajan pidentymisen varalta.

Potilaita, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai epänormaaleja elektrolyyttiarvoja, on seurattava tarkasti ja EKG:tä ja elektrolyyttejä on tarkkailtava säännöllisesti ivosidenibihoidon aikana. Tibsovo-hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaille kehittyy QTc-ajan pidentyminen, johon liittyy hengenvaarallisen arytmin merkkejä tai oireita (ks. kohta 4.2).

Ivosidenibia on käytettävä varoen potilaille, joiden albumiinitasot ovat alle normaalin viitealueen tai jotka ovat alipainoisia.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta

Ivosidenibin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Tibsovo-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ja tätä potilasryhmää on seurattava tarkasti (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Ivosidenibin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokat B ja C). Tibsovo-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, ja tätä potilasryhmää on seurattava tarkasti (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Tibsovo-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A) ks. kohta 4.8).

CYP3A4:n substraatit

Ivosidenibi indusoi CYP3A4:ää ja voi siten alentaa systeemistä altistumista CYP3A4:n substraateille. Potilaita on seurattava sienilääkkeen tehon menetyksen varalta, jos itrakonatsolin tai ketokonatsolin käyttöä ei voida välttää (ks. kohta 4.5).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaustesti ennen Tibsovo-hoidon aloittamista, ja heidän tulee välttää raskaaksi tulemistä hoidon aikana (ks. kohta 4.6).

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ja miesten, joilla on naispuolisia kumppaneita, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee käyttää tehokasta ehkäisyä Tibsovo-hoidon aikana ja vähintään 1 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Ivosidenibi voi pienentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden systeemisiä pitoisuuksia, ja näin ollen suositellaan samanaikaista estemenetelmän käyttöä (ks. kohdat 4.5 ja 4.6).

Laktoosi-intoleranssi

Tibsovo sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natriumin määrä

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus ivosidenibiin

Voimakkaat CYP3A4:n indusoiijat

Ivosidenibi on CYP3A4:n substraatti. Voimakkaiden CYP3A4:n indusoijien (esim. karbamatsipiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifampisiini, mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)) samanaikaisen annon odotetaan alentavan ivosidenibin plasmapitoisuuksia, ja niiden antaminen on vasta-aiheista Tibsovo-hoidon aikana (ks. kohta 4.3). Kliinisiä tutkimuksia, joissa arvioitaisiin ivosidenibin farmakokinetiikkaa CYP3A4:n indusoijan kanssa, ei ole tehty.

Kohtalaiset tai voimakkaat CYP3A4:n estäjät

Terveillä tutkittavilla yksittäisen 250 mg:n ivosidenibiannoksen ja 200 mg:n itrakonatsoliannoksen anto kerran vuorokaudessa 18 vuorokauden ajan suurensi ivosidenibin AUC:ta 169 %:lla (90 %:n luottamusväli: 145, 195) ilman $C_{\max}$ -muutosta. Kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A4:n estäjien samanaikainen anto lisää ivosidenibin plasmapitoisuuksia. Tämä voi suurentaa QTc-ajan pitenemisen riskiä, ja sopivia vaihtoehtoja, jotka eivät ole kohtalaisia tai voimakkaita CYP3A4:n estäjiä, on harkittava aina kun se on mahdollista Tibsovo-hoidon aikana. Potilaita on hoidettava varovaisuutta noudattaen ja QTc-ajan mahdollista pitenemistä on seurattava tarkasti, jos muun sopivan vaihtoehdon käyttäminen ei ole mahdollista. Jos kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A4:n estäjien käyttöä ei voida välttää, ivosidenibin suositeltu annos on pienennettävä 250 mg:aan kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

- Kohtalaisia CYP3A4:n estäjiä ovat muun muassa: aprepitantti, siklosporiini, diltiatseemi, erytromysiini, flukonatsoli, greippi ja greippimehu, isavukonatsoli, verapamiili.
- Voimakkaita CYP3A4:n estäjiä ovat muun muassa: klaritromysiini, itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, ritonaviiri, vorikonatsoli.

Lääkevalmisteita, joiden tiedetään pitkittävän QTc-aikaa

Sellaisten lääkevalmisteiden samanaikainen anto, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa (esim. rytmihäiriölääkkeet, fluorokinolonit, 5-HT₃-reseptorin antagonistit, triatsoli-sienilääkkeet), voi suurentaa QTc-ajan pidentymisen riskiä, ja niitä on vältettävä mahdollisuuksien mukaan Tibsovo-hoidon aikana. Potilaita on hoidettava varovaisuutta noudattaen, ja QTc-ajan mahdollista pitenemistä

on seurattava tarkasti, jos muun sopivan vaihtoehdon käyttäminen ei ole mahdollista (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Ivosidenibin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Yhteisvaikutukset kuljetusproteiinien kanssa

Ivosidenibi estää P-gp:tä, ja sillä on potentiaalia indusoida P-gp:tä. Näin ollen se voi muuttaa systeemistä altistumista vaikuttaville aineille, jotka ovat pääasiassa P-gp:n kuljettamia (esim. dabigatraani). Dabigatranin samanaikainen anto on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Ivosidenibi estää OAT3:a, orgaanista anionia kuljettavaa polypeptidi 1B1:tä (OATP1B1) ja orgaanista anionia kuljettavaa polypeptidi 1B3:a (OATP1B3). Näin ollen se voi lisätä systeemistä altistumista OAT3:n tai OATP1B1/-1B3:n substraateille. OAT3:n substraattien (esim. bentsyyllipenisilliini, furosemidi) tai herkkien OATP1B1/1B3:n substraattien (esim. atorvastatiini, pravastatiini, rosuvastatiini) samanaikaista antoa on vältettävä aina kun se on mahdollista Tibsovo-hoidon aikana (ks. kohta 5.2). Potilaita on hoidettava varovaisuutta noudattaen, jos muun sopivan vaihtoehdon käyttäminen ei ole mahdollista. Jos furosemidin anto on kliinisesti tarpeellista erilaistumisoireyhtymän merkkien/oireiden hoitamiseksi, potilaita on seurattava tarkasti elektrolyyttien epätasapainon ja QTc-ajan pidentymisen varalta.

Entsyymien induktio

Sytokromi P450 (CYP) -entsyymit

Ivosidenibi indusoi seuraavia: CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ja saattaa indusoida CYP2C19:ää. Näin ollen se voi alentaa systeemistä altistumista näiden entsyymien substraateille. Sopivia vaihtoehtoja, jotka eivät ole kapean terapeuttisen indeksin omaavia CYP3A4:n, CYP2B6:n, CYP2C8:n tai CYP2C9:n substraatteja, tai CYP2C19:n substraatteja, tulee harkita Tibsovo-hoidon aikana. Potilaita on seurattava substraatin tehon menetyksen varalta, jos sellaisten lääkevalmisteiden käyttöä ei voida välttää (ks. kohta 5.2).

- CYP3A4:n substraatteja, joilla on kapea terapeuttinen indeksi, ovat muun muassa: alfentaniili, siklosporiini, everolimuusi, fentanyl, pimotsidi, kinidiini, sirolimuusi, takrolimuusi.
- CYP2B6:n substraatteja, joilla on kapea terapeuttinen indeksi, ovat muun muassa: syklofosfamidi, ifosfamidi, metadoni.
- CYP2C8:n substraatteja, joilla on kapea terapeuttinen indeksi, ovat muun muassa: paklitakseli, pioglitatsoni, repaglinidi.
- CYP2C9:n substraatteja, joilla on kapea terapeuttinen indeksi, ovat muun muassa: fenytoiini, varfariini.
- CYP2C19:n substraatteja ovat muun muassa: omepratsoli.

Itrakonatsolia tai ketokonatsolia ei tule käyttää samanaikaisesti Tibsovo-valmisteen kanssa, koska sienilääkkeen tehon odotetaan vähenevän.

Ivosidenibi voi pienentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden systeemisiä pitoisuuksia, ja näin ollen suositellaan samanaikaista estemenetelmän käyttöä vähintään 1 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Uridiinidifosfaattiglukuronosyylitransferaasit (UGT:t)

Ivosidenibilla on potentiaalia indusoida UGT-entsyymejä, ja se voi näin ollen alentaa systeemistä altistumista näiden entsyymien substraateille (esim. lamotrigiini, raltegraviiri). Sopivia vaihtoehtoja, jotka eivät ole UGT:n substraatteja, on harkittava Tibsovo-hoidon aikana. Potilaita on seurattava UGT:n substraatin tehon katoamisen varalta, jos sellaisten lääkevalmisteiden käyttöä ei voida välttää (katso kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaustesti ennen Tibsovo-hoidon aloittamista, ja heidän tulee välttää raskaaksi tulemistä hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ja miesten, joilla on naispuolisia kumppaneita, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee käyttää tehokasta ehkäisyä Tibsovo-hoidon aikana ja vähintään 1 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Ivosidenibi voi pienentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden systeemisiä pitoisuuksia, ja näin ollen suositellaan samanaikaista vaihtoehtoisen ehkäisymenetelmän, kuten estemenetelmän, käyttöä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoja ivosidenibin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Tibsovo-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä. Potilaille on kerrottava sikiöön kohdistuvasta mahdollisesta riskistä, jos sitä käytetään raskauden aikana tai jos potilas (tai hoidetun miespotilaan naiskumppani) tulee raskaaksi hoidon aikana tai yhden kuukauden aikana viimeisen annoksen jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö ivosidenibi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Eläimillä ei ole tehty tutkimuksia, jotta voitaisiin arvioida ivosidenibin ja sen metaboliittien erittymistä koe-eläinten rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Rintaruokinta on lopetettava Tibsovo-hoidon ajaksi ja vähintään 1 kuukauden ajaksi viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Ivosidenibin mahdollisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ei tunneta. Eläimillä ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia ivosidenibin vaikutusten arvioimiseksi. Lisääntymiselimiin kohdistuvia haittavaikutuksia havaittiin 28 vuorokauden toistuvan toksisuuden tutkimuksessa (ks. kohta 5.3). Näiden vaikutusten kliinistä merkitystä ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ivosidenibilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Joillakin ivosidenibia käyttävillä potilailla on raportoitu väsymystä ja heitehuimausta (ks. kohta 4.8), ja tämä on otettava huomioon, kun arvioidaan potilaan kykyä ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Hiljattain todettu akuutti myeloinen leukemia yhdessä atsasitidiinin kanssa

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset olivat oksentelu (40 %), neutropenia (31 %), trombosytopenia (28 %), sydänsähkökäyrän pidentynyt QT-aika (21 %) ja unettomuus (19 %).

Yleisimmät vakavat haittavaikutukset olivat erilaistumisoireyhtymä (8 %) ja trombosytopenia (3 %).

Potilailla, joita hoidettiin ivosidenibilla yhdistelmänä atsasitidiinin kanssa, haittavaikutuksista johtuvan ivosidenibin käytön lopettamisen yleisyys oli 6 %. Hoidon lopettamiseen johtaneet haittavaikutukset olivat sydänsähkökäyrässä pidentynyt QT-aika (1 %), unettomuus (1 %), neutropenia (1 %) ja trombosytopenia (1 %).

Haittavaikutuksista johtuvan ivosidenibin hoidon keskeyttämisen yleisyys oli 35 %. Yleisimmät hoidon keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat neutropenia (24 %), sydänsähkökäyrässä pidentynyt QT-aika (7 %), trombosytopenia (7 %), leukopenia (4 %) ja erilaistumisoireyhtymä (3 %).

Haittavaikutuksista johtuvan ivosidenibin annoksen pienentämisen yleisyys oli 19 %. Annoksen pienentämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat sydänsähkökäyrässä pidentynyt QT-aika (10 %), neutropenia (8 %) ja trombosytopenia (1 %).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten yleisyydet perustuvat tutkimukseen AG120-C-009, jossa 72 potilasta, joilla oli hiljattain todettu AML satunnaistettiin saamaan ivosidenibiä ja joita hoidettiin ivosidenibilla (500 mg vuorokaudessa) yhdistelmänä atsasitidiinin kanssa. Tibsovo-hoidon keston mediaani oli 8 kuukautta (vaihteluväli 0,1–40,0 kuukautta). Haittavaikutusten yleisyydet perustuvat kaikista syistä johtuvien haittatapahtumien yleisyyksiin, jolloin osa haittavaikutukseen liittyvistä tapahtumista voi johtua muista syistä kuin ivosidenibista, kuten sairaudesta, muista lääkevalmisteista tai näihin liittymättömistä syistä.

Haittavaikutukset määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydsuokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 - Haittavaikutukset, jotka on raportoitu kliinisessä tutkimuksessa AG120-C-009 potilailla, joilla on hiljattain todettu AML ja joita hoidettiin ivosidenibilla yhdistelmänä atsasitidiinin kanssa (N = 72)

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Erilaistumisoireyhtymä, leukosytoosi, trombosytopenia, neutropenia
	Yleinen	Leukopenia
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	Unettomuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky, huimaus
	Yleinen	Perifeerinen neuropatia
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Oksentelu ¹
	Yleinen	Suunielun kipu
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Kipu raajassa, artralgia, selkäkipu
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Sydänsähkökäyrässä pidentynyt QT

¹ sisältää oksentelun ja yökkäilyä.

Aikaisemmin hoidettu, paikallisesti edennyt tai metastasoitunut kolangiokarsinooma

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset olivat väsymys (43 %), pahoinvointi (42 %), vatsakipu (35 %), ripuli (35 %), vähentynyt ruokahalu (24 %), askites (23 %), oksentelu (23 %), anemia (19 %) ja ihottuma (15 %).

Yleisimmät vakavat haittavaikutukset olivat askites (2 %), hyperbilirubinemia (2 %) ja kolestaattinen keltaisuus (2 %).

Potilailla, joita hoidettiin ivosidenibilla, haittavaikutuksista johtuvan hoidon lopettamisen yleisyys oli 2 %. Hoidon lopettamiseen johtaneet haittavaikutukset olivat askites (1 %) ja hyperbilirubinemia (1 %).

Haittavaikutuksista johtuvan ivosidenibin hoidon keskeyttämisen yleisyys oli 16 %. Yleisimmät hoidon keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat hyperbilirubinemia (3 %), kohonnut alaniiniaminotransferaasi (3 %), kohonnut aspartaattiaminotransferaasi (3 %), askites (2 %) ja väsymys (2 %).

Haittavaikutuksista johtuvan ivosidenibin annoksen pienentämisen yleisyys oli 4 %. Annoksen pienentämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat sydänsähkökäyrässä pidentynyt QT-aika (3 %) ja perifeerinen neutropenia (1 %).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten yleisyydet perustuvat tutkimukseen AG120-C-005, jossa 123 potilasta, joilla oli aikaisemmin hoidettu, paikallisesti edennyt tai metastasoitunut kolangiokarsinooma satunnaistettiin saamaan ivosidenibiä ja joita hoidettiin ivosidenibilla (500 mg) kerran vuorokaudessa. Tibsovo-hoidon keston mediaani oli 2,8 kuukautta (vaihteluväli 0,1–45,1 kuukautta; keskiarvo (keskihajonta [SD]) 6,7 (8,2) kuukautta).

Haittavaikutusten yleisyydet perustuvat kaikista syistä johtuvien tapahtumien yleisyyksiin, jolloin osa haittavaikutukseen liittyvistä tapahtumista voi johtua muista syistä kuin ivosidenibista, kuten sairaudesta, muista lääkevalmisteista tai näihin liittymättömistä syistä.

Haittavaikutukset määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3 - Haittavaikutukset, jotka on raportoitu kliinisessä tutkimuksessa AG120-C-005 potilailla, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoitunut kolangiokarsinooma, ja joita hoidettiin ivosidenibilla (N = 123)

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Anemia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Heikentynyt ruokahalu
Hermosto	Hyvin yleinen	Perifeerinen neuropatia, päänsärky
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Askites, ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu
Maksa ja sappi	Yleinen	Kolestaattinen keltaisuus, hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudokset	Hyvin yleinen	Ihottuma ¹
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsymys
	Yleinen	Kaatuminen

Taulukko 3 - Haittavaikutukset, jotka on raportoitu kliinisessä tutkimuksessa AG120-C-005 potilailla, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoitunut kolangiokarsinoma, ja joita hoidettiin ivosidenibilla (N = 123)

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Kohonnut aspartaattiaminotransferaasi, kohonnut veren bilirubiiniarvo
	Yleinen	Sydänsähkökäyrässä pidentynyt QT-aika, kohonnut alaniiniaminotransferaasi, alentunut valkosolumäärä, alentunut verihiutalemäärä

¹ sisältää ihottuman, makulopapulaarisen ihottuman, eryteeman, makulaarisen ihottuman, yleistyneen kesivän punaihon, toistopunoittuman ja lääkeyliherkkyyden.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Erilaistumisoireyhtymä potilailla, joilla on akuutti myeloinen leukemia (ks. kohdat 4.2 ja 4.4)

Tutkimuksessa AG120-C-009 72 potilaalla, joilla oli hiljattain todettu AML ja joita hoidettiin Tibsovo-valmisteella yhdistelmänä atsasitidiinin kanssa, 14 %:lla ilmeni erilaistumisoireyhtymä. Yksikään potilas ei keskeyttänyt ivosidenibihoitoa erilaistumisoireyhtymän vuoksi, ja annoksen keskeyttämistä (3 %) merkkien/oireiden hoitamiseksi tarvittiin vain pienellä osalla potilaista. Kaikki 10 potilasta, joilla ilmeni erilaistumisoireyhtymä, toipuivat hoidon jälkeen tai Tibsovo-annoksen keskeyttämisen jälkeen. Erilaistumisoireyhtymä alkamiseen kulunut mediaaniaika oli 20 vuorokautta. Erilaistumisoireyhtymä ilmeni niinkin varhain kuin 3 vuorokauden kuluttua ja enintään 46 vuorokauden kuluttua hoidon aloittamisesta yhdistelmähoidon aikana.

QTc-ajan piteneminen (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5)

Tutkimuksessa AG120-C-009 72 potilaalla, joilla oli hiljattain todettu AML ja joita hoidettiin ivosidenibilla yhdistelmänä atsasitidiinin kanssa, sydänsähkökäyrässä pidentynyt QT-aika raportoitiin 21 %:lla; 11 %:lla ilmeni asteen ≥ 3 reaktioita. EKG-analyysien perusteella 15 %:lla potilaista, joita hoidettiin ivosidenibilla yhdistelmänä atsasitidiinin kanssa ja joilla oli ainakin yksi lähtötilanteen jälkeinen EKG-arviointi, havaittiin QTc-aika > 500 millisekuntia, 24 %:lla lähtötilanteen QTc-aika oli pidentynyt > 60 millisekuntia. Yksi prosentti (1 %) potilaista keskeytti ivosidenibihoidon, koska QT-aika oli pidentynyt sydänsähkökäyrässä, annoksen keskeyttäminen oli tarpeen 7 %:lla ja annoksen pienentäminen oli tarpeen 10 %:lla potilaista. Mediaaniaika QT-ajan pidentymisen alkamiseen ivosidenibilla hoidetuilla potilailla oli 29 vuorokautta. Sydänsähkökäyrässä pidentynyt QT ilmeni niinkin varhain kuin 1 vuorokauden kuluttua ja enintään 18 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Tutkimuksessa AG120-C-005 123 potilaalla, joilla oli paikallisesti edennyt tai metastasoitunut kolangiokarsinoma, jota hoidettiin ivosidenibimonoterapialla, sydänsähkökäyrässä pidentynyt QT raportoitiin 10 %:lla; 2 %:lla ilmeni asteen 3 tai sitä korkeampia reaktioita. EKG-analyysien perusteella 2 %:lla potilaista QTc-aika oli > 500 millisekuntia ja 5 %:lla QTc-aika oli pidentynyt > 60 millisekuntia lähtötilanteesta. Annoksen pienentämistä merkkien/oireiden hoitamiseksi tarvittiin 3 %:lla potilaista. Mediaaniaika QT-ajan pidentymisen alkamiseen ivosidenibimonoterapialla hoidetuilla potilailla oli 28 vuorokautta. Sydänsähkökäyrässä pidentynyt QT-aika ilmeni niinkin varhain kuin 1 vuorokauden kuluttua ja enintään 23 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Ivosidenibin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokat B ja C). Haittavaikutusten suuremman ilmaantuvuuden trendi havaittiin potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2.).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannoksen yhteydessä toksisuus todennäköisesti ilmenee ivosidenibiin liittyvien haittavaikutusten pahenemisena (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava tarkasti, ja heille on annettava sopivaa tukihoitoa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Ivosidenibin yliannostukselle ei ole erityistä vastaläkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkeaineet; muut antineoplastiset lääkeaineet
ATC-koodi: L01XX62

Vaikutusmekanismi

Ivosidenibi on mutantin IDH1-entsyymin estäjä. Mutantti IDH1 muuttaa alfa-ketoglutaraatin (α -KG) 2-hydroksiglutaraatiksi (2-HG), joka estää solun erilaistumista ja edistää tuumorigeneesiä sekä hematologisissa että ei-hematologisissa syövyissä. Ivosidenibin vaikutusmekanismia, paitsi sen kykyä vähentää 2-HG:tä ja palauttaa solun erilaistumista, ei täysin ymmärretä eri indikaatioiden suhteen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Useat ivosidenibin 500 mg:n vuorokausiannokset alensivat 2-HG:n plasmapitoisuuksia potilailla, joilla oli hematologisia syöpiä ja kolangiokarsinomia, joissa oli mutatoitunut IDH1, pitoisuuksiksi, jotka olivat lähellä terveillä tutkittavilla havaittuja pitoisuuksia. Sellaisten potilaiden luuytimessä, joilla oli hematologisia syöpiä, ja kolangiokarsinomapotilaiden tuumorien biopsiassa 2-HG-pitoisuuksien keskimääräinen (variaatiokerroin-% [CV-%]) aleneminen oli vastaavasti 93,1 % (11,1 %) ja 82,2 % (32,4 %).

Ivosidenibipitoisuuden QTc-mallin mukaan pitoisuudesta riippuvainen QTc-ajan pidentyminen noin 17,2 millisekuntia (90 %:n luottamusväli: 14,7, 19,7) ennustettiin vakaan tilan C_{max} -arvolla. Tämä perustui analyysiin, joka tehtiin 173 AML-potilaalla, jotka saivat 500 mg ivosidenibia kerran vuorokaudessa. Pitoisuudesta riippuvainen QTc-ajan pidentyminen noin 17,2 millisekuntia (90 %:n luottamusväli: 14,3, 20,2) havaittiin vakaan tilan C_{max} -arvolla 500 mg:n vuorokausiannoksen jälkeen. Tämä perustui analyysiin, joka tehtiin 101 kolangiokarsinomapotilaalla, jotka saivat 500 mg ivosidenibia vuorokaudessa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kliininen teho

Hiljattain todettu akuutti myeloinen leukemia yhdessä atsasitidiinin kanssa

Tibsovo-valmisteen teho ja turvallisuus arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (AG120-C-009), jossa oli 146 aikuispotilasta, joilla oli aikaisemmin hoitamaton AML, jossa oli IDH1-mutaatio, ja joille intensiivinen induktiosolunsalpaajahoito ei soveltunut, perustuen ainakin yhteen seuraavista kriteereistä: 75 vuotta tai tätä vanhempi, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -suorituskykystatus 2, vaikea sydän- tai keuhkosairaus, maksan vajaatoiminta, jossa bilirubiini > 1,5 kertaa normaalin yläraja, kreatiniinipuhdistuma < 45 ml/min, tai muu komorbiditeetti. IDH-1-mutaatio vahvistettiin kaikilta tutkittavilta keskitetysti luuytimestä ja/tai perifeerisestä verestä otetun näytteen geenimutaatioanalyysillä käyttäen Abbott RealTime™ IDH1 Assay. Potilaat satunnaistettiin saamaan

joko Tibsovo-valmistetta 500 mg tai vastaavaa lumelääkettä suun kautta kerran vuorokaudessa sekä atsasitidiiniä 75 mg/m²/vuorokausi ihon alle tai laskimoon 1 viikon ajan 4 viikon välein, kunnes tutkimus oli päättynyt, sairaus oli edennyt tai toksisuutta ei voitu hyväksyä.

Tibsovo-valmisteella hoidettujen potilaiden mediaani-ikä oli 76 vuotta (vaihteluväli: 58–84); 58 % oli miespuolisia; 21 % aasialaisia, 17 % oli valkoihoisia, 61 prosentilla ei raportoitu; ja heillä oli ECOG-suorituskykyluokka 0 (19 %), 1 (44 %) tai 2 (36 %). 75 %:lla potilaista oli de novo AML. Yleisesti ottaen potilailla oli dokumentoitu suotuista (4 %), kohtalainen (67 %) tai huono/muu (26 %) sytogeneettinen riski, jonka tutkijat arvioivat National Comprehensive Cancer Network (NCCN) -liiton määrittämien onkologian kliinisen hoidon suositusten (2017) perusteella.

Teho perustui ensisijaiseen tehon päätetapahtumaan, tapahtumavapaaseen elossaoloon (EFS), joka mitattiin satunnaistamispäivästä hoidon epäonnistumiseen, remissiosta relapsiin tai mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman perusteella. Hoidon epäonnistuminen määritettiin epäonnistumisena saavuttaa täydellinen remissio (CR) viikkoon 24 mennessä. Kokonaiselossaolo (OS), CR-osuus, CR + CRh-osuus (CRh = osittainen hematologinen toipuminen) ja objektiivisen vasteen saaneiden osuus (ORR) olivat tärkeimpiä sekundaarisia tehon päätetapahtumia (taulukko 4 ja kuva 1).

Taulukko 4 - Tehotulokset potilailla, joilla oli hiljattain todettu AML, yhdistelmänä atsasitidiinin kanssa

Päätetapahtuma	Ivosidenibi (500 mg vuorokaudessa) + atsasitidiini N = 72	Lumelääke + atsasitidiini N = 74
Tapahtumavapaa elossaolo , tapahtumat (%)	46 (63,9)	62 (83,8)
Hoidon epäonnistuminen	42 (58,3)	59 (79,7)
Relapsi	3 (4,2)	2 (2,7)
Kuolema	1 (1,4)	1 (1,4)
Hasardisuhde ¹ (95 %:n luottamusväli)	0,33 (0,16, 0,69)	
OS-tapahtumat (%)	28 (38,9)	46 (62,2)
Mediaani-OS (95 %:n luottamusväli), kuukausia	24,0 (11,3, 34,1)	7,9 (4,1, 11,3)
Hasardisuhde ¹ (95 %:n luottamusväli)	0,44 (0,27, 0,73)	
CR, n (%)	34 (47,2)	11 (14,9)
95 %:n luottamusväli ²	(35,3, 59,3)	(7,7, 25,0)
Ristitulosuhde ³ (95 %:n luottamusväli)	4,76 (2,15, 10,50)	
CR + CRh -osuus, n (%)	38 (52,8)	13 (17,6)
95 %:n luottamusväli ²	(40,7, 64,7)	(9,7, 28,2)
Ristitulosuhde ³ (95 %:n luottamusväli)	5,01 (2,32, 10,81)	
CR + CRi -osuus, n (%)	39 (54,2)	12 (16,2)
95 %:n luottamusväli ²	(42,0, 66,0)	(8,7, 26,6)
Ristitulosuhde ³ (95 %:n luottamusväli)	5,90 (2,69, 12,97)	

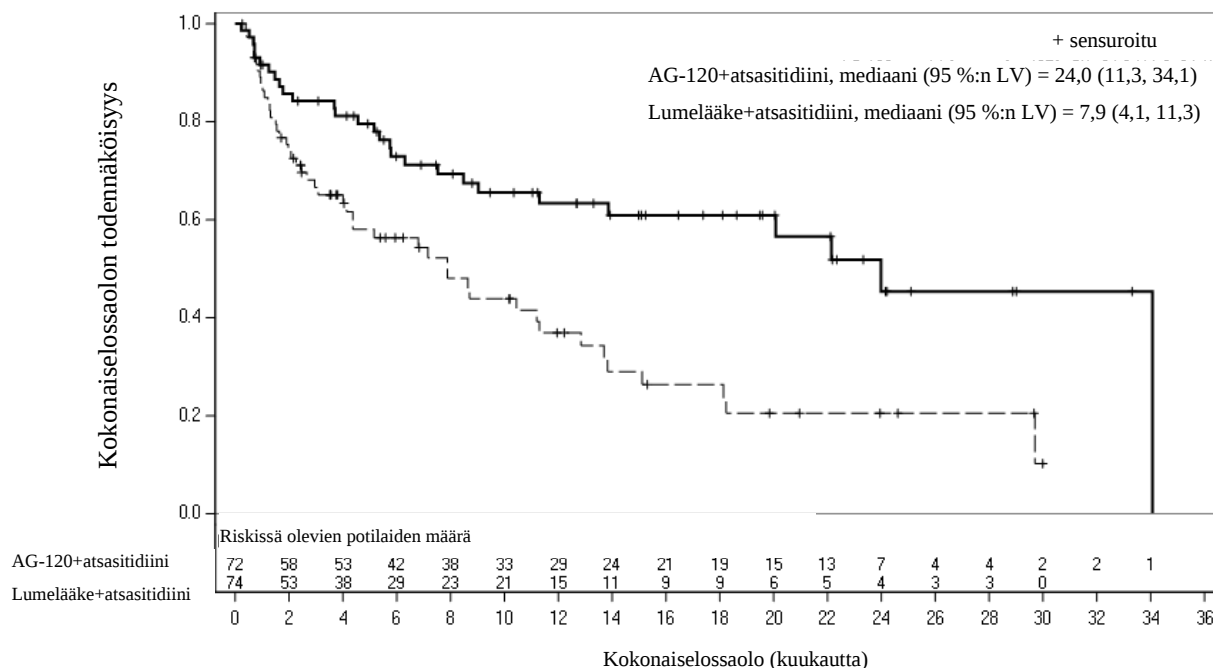
CR = täydellinen remissio; CRh = täydellinen remissio, jossa osittainen hematologinen toipuminen; CRi = täydellinen remissio, jossa epätäydellinen hematologinen toipuminen; OS = kokonaiselossaolo; PR = osittainen vaste.

¹ Riskitehysuhde (Hasardisuhde, HR) arvioidaan käyttämällä Coxin suhteellista hasardimallia, joka on ositettu satunnaistamisen ositustekijöillä (AML-status ja maantieteellinen alue) ja jossa nimittäjänä on PBO+AZA.

² Prosenttiosuuden luottamusväli lasketaan Clopperin ja Pearsonin (eksakti binomiaalinen) menetelmällä.

³ Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) -estimaatti ristitulosuhteelle (Odds ratio) lasketaan niin, että PBO+AZA on nimittäjä.

Kuva 1: Kokonaiselossaolon (OS) Kaplan-Meierin käyrä



AG-120 = ivosidenibi

Päivitetty kokonaiselossaolon analyysi, joka tehtiin, kun 64,2 % (N = 95) kuolemista oli tapahtunut, vahvisti, että Tibsovo-valmisteella atsasitidiinin kanssa saavutettiin hyöty kokonaiselossaoloajassa verrattuna lumelääkkeeseen atsasitidiinin kanssa. Kokonaiselossaolon mediaani Tibsovo-valmisteella atsasitidiinin kanssa oli 29,3 kuukautta ja lumelääkkeellä atsasitidiinin kanssa 7,9 kuukautta (HR = 0,42; 95 %:n luottamusväli: 0,27–0,65).

Aikaisemmin hoidettu, paikallisesti edennyt tai metastasoitunut kolangiokarsinooma

Tibsovo-valmisteen teho arvioitiin satunnaistetussa (2:1), kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, vaiheen 3 kliinisessä monikeskustutkimuksessa (tutkimus AG120-005), johon osallistui 185 aikuispotilasta, joilla oli paikallisesti edennyt tai metastasoitunut kolangiokarsinooma, jossa oli IDH1 R132 -mutaatio, ja joiden sairaus oli edennyt vähintään yhden mutta enintään kahden aikaisemman hoidon jälkeen, mukaan lukien vähintään yksi gemsitabiinia tai 5-FU:ta sisältävä hoito, ja joiden odotettu elossaoloaika oli ≥ 3 kuukautta.

Potilaat satunnaistettiin saamaan joko Tibsovo-valmistetta 500 mg suun kautta kerran vuorokaudessa tai vastaavaa lumelääkettä, kunnes sairaus eteni tai kehittyi toksisuus, jota ei voitu hyväksyä. Satunnaistaminen ositettiin aikaisempien hoitojen määrällä (1 tai 2). Soveltuvat potilaat, jotka satunnaistettiin saamaan lumelääkettä, saivat siirtyä saamaan Tibsovo-valmistetta sen jälkeen kun sairauden eteneminen oli dokumentoitu radiologisesti tutkijan arvion mukaan. IDH-1-mutaatio vahvistettiin kaikilta tutkittavilta keskitetysti geenimutaatioanalyysillä kasvainkudosbiopsiasta käyttäen Oncomine™ Dx Target Test.

Mediaani-ikä oli 62 vuotta (vaihteluväli: 33–83). Suurin osa potilaista oli naispuolisia (63 %), 57 % oli valkoihoisia ja 37 %:lla oli ECOG-suorituskykyluokka 0 (37 %) tai 1 (62 %). Kaikki potilaat olivat saaneet ainakin yhden aikaisemman hoitolinjan, ja 47 % oli saanut kaksi aikaisempaa linjaa. Useimmilla potilailla oli todettu maksansisäinen kolangiokarsinooma (91 %), ja 92 %:lla sairaus oli metastasoitunut. Kummassakin tutkimushaarassa 70 %:lla potilaista oli R132C-mutaatio, 15 %:lla oli R132L-mutaatio, 12 %:lla oli R132G-mutaatio, 1,6 %:lla oli R132S-mutaatio ja 1,1 %:lla oli R132H-mutaatio.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli sairauden etenemättömyysaika (PFS), jonka määrittä riippumaton radiologinen keskus (IRC, Independent Radiology Centre) Response Evaluation Criteria

in Solid Tumors (RECIST) v1.1 -kriteerien mukaisesti ja jonka määritettiin olevan aika satunnaistamisesta sairauden etenemiseen tai mistä tahansa syystä johtuvaan kuolemaan.

Kokonaiselossaolo (OS) oli toissijainen tehon päätetapahtuma. Suuri osa (70,5 %) lumehaaran potilaista siirtyi saamaan Tibsovo-valmistetta tutkijan arvioiman radiologisesti todetun sairauden etenemisen jälkeen tutkimussuunnitelmassa sallitun mukaisesti.

Tehotulokset esitetään yhteenvedona taulukossa 5.

Taulukko 5 - Tehotulokset potilailla, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoitunut kolangiokarsinooma

Päätetapahtuma	Ivosidenibi (500 mg vuorokaudessa)	Lumelääke
Sairauden etenemättömyysaika (PFS) IRC:n arvioinnin perusteella	N = 124	N = 61
Tapahtumat, n (%)		
Etenevä sairaus	76 (61)	50 (82)
Kuolema	64 (52)	44 (72)
	12 (10)	6 (10)
Mediaani-PFS, kuukausia (95 %:n luottamusväli)	2,7 (1,6, 4,2)	1,4 (1,4, 1,6)
Hasardisuhde (95 %:n luottamusväli)¹ p-arvo²	0,37 (0,25, 0,54) < 0,0001	
PFS-osuus (%)³		
6 kuukautta	32,0	NE
12 kuukautta	21,9	NE
Kokonaiselossaolo⁴	N = 126	N = 61
Kuolemat, n (%)	100 (79)	50 (82)
Mediaani-OS (kuukausia, 95 %:n luottamusväli)	10,3 (7,8, 12,4)	7,5 (4,8, 11,1)
Hasardisuhde (95 %:n luottamusväli)¹ p-arvo²	0,79 (0,56, 1,12) 0,093	

IRC: riippumaton radiologinen keskus; NE = ei arvioitavissa.

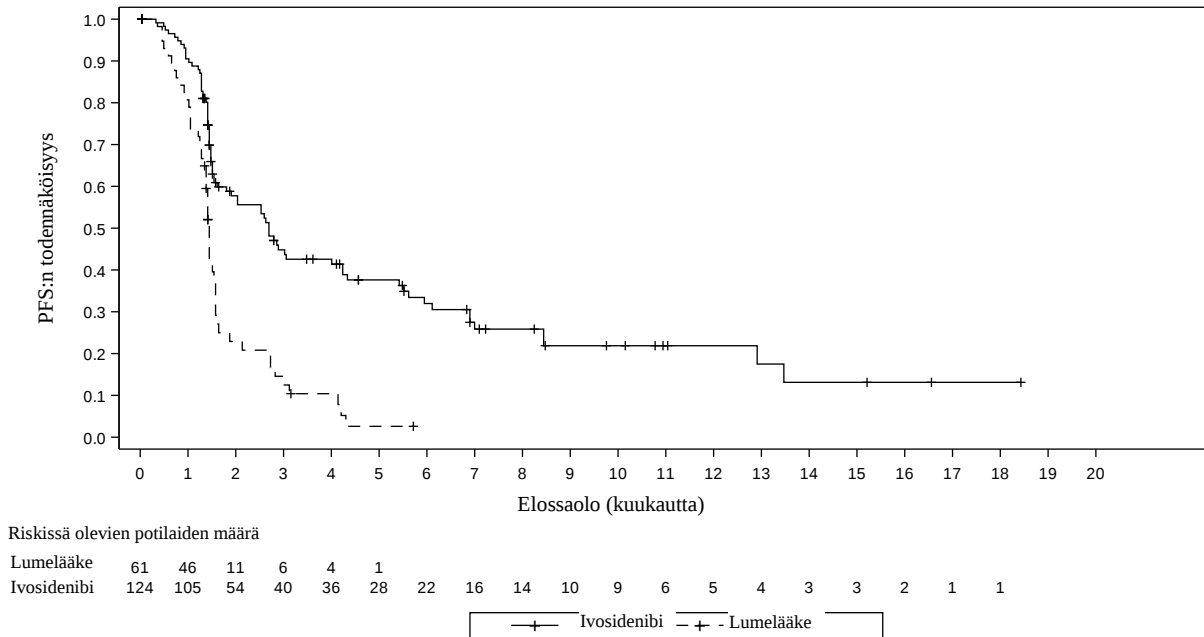
¹ Hasardisuhde lasketaan ositetusta Coxin regressiomallista. Ositustekijä on aikaisempien hoitolinjojen määrä satunnaistamishetkellä.

² P-arvo lasketaan yksisuuntaisesta ositetusta log-rank-testistä ilman säätämistä vaihtovuoroisuuden suhteen. Ositustekijä on aikaisempien hoitolinjojen määrä satunnaistamishetkellä.

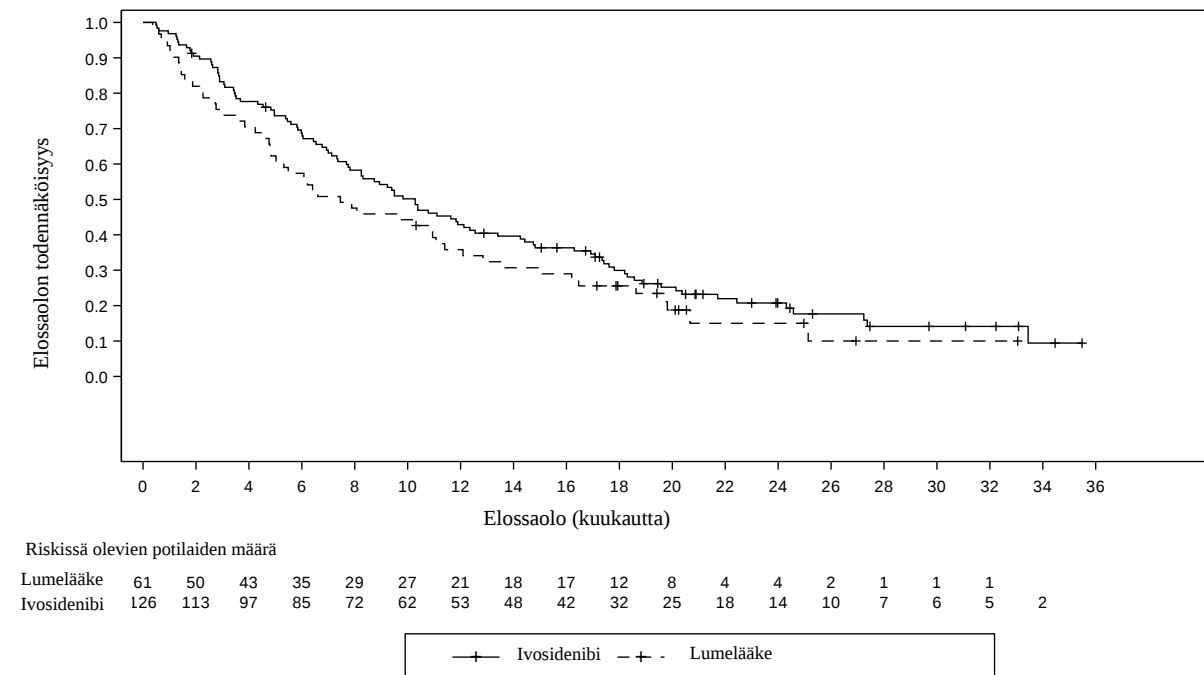
³ Perustuu Kaplan-Meierin estimaattiin. Yksikään lumelääkeryhmään satunnaistettu potilas ei saavuttanut 6 kuukauden tai sitä pitempää PFS:ää.

⁴ OS-tulokset perustuvat OS:n lopulliseen analyysiin (perustuen 150 kuolemaan; tietojen katkaisupäivä: 30. toukokuuta 2020), joka tehtiin 16 kuukauden kuluttua PFS:n lopullisesta analyysistä (tietojen katkaisupäivä: 31. tammikuuta 2019).

Kuva 2: Kaplan-Meierin käyrä sairauden etenemättömyysajasta (PFS) IRC:n perusteella



Kuva 3: Kokonaiselossaolon Kaplan-Meierin käyrä



Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Tibsovo-valmisteen käytöstä kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä kaikkien sairauksien hoidossa, jotka sisältyvät kategoriaan pahanlaatuiset kasvaimet (paitsi keskushermoston tuumorit, hematopieettiset ja imukudoksen kasvaimet), ja keskushermoston pahanlaatuisten kasvainten hoidossa. Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Tibsovo-valmisteen käytöstä akuutin myelooisen leukemian hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Yhteensä kymmenen kliinistä tutkimusta on myötävaikuttanut ivosidenibin kliinisen farmakologian karakterisointiin. Viisi tutkimusta on suoritettu terveillä tutkittavilla, ja kolme tutkimusta on suoritettu potilailla, joilla on edenneitä syöpiä, mukaan lukien kaksi tutkimusta kolangiokarsinoomapotilailla. Kaksi tutkimusta on tehty potilailla, joilla oli hiljattain todettu AML ja jotka saivat ivosidenibia yhdistelmänä atsasitidiinin kanssa. Farmakokineettiset päätetapahtumat on arvioitu plasmasta ja virtsasta. Farmakodynaamiset päätetapahtumat on arvioitu plasmasta, virtsasta, kasvainbiopsiasta ja luuytimeistä (vain tutkimuksissa, joihin osallistui potilaita, joilla oli edenneitä syöpiä). Ivosidenibin 500 mg:n annoksen vakaan tilan farmakokinetiikka oli samankaltainen kolangiokarsinoomapotilaiden ja niiden potilaiden välillä, joilla oli hiljattain todettu AML.

Imeytyminen

Yksittäisen suun kautta annetun 500 mg:n annoksen jälkeen mediaaniaika C_{max} -arvoon (T_{max}) oli noin 2 tuntia sekä potilailla, joilla oli hiljattain todettu AML ja joita hoidettiin ivosidenibin ja atsasitidiinin yhdistelmällä, että kolangiokarsinoomapotilailla.

Potilailla, joilla oli hiljattain todettu AML ja joita hoidettiin ivosidenibin (500 mg:n vuorokausiannos) ja atsasitidiinin yhdistelmällä, keskimääräinen vakaan tilan C_{max} oli 6 145 ng/ml (CV-%: 34) ja keskimääräinen vakaan tilan AUC oli 106 326 ng h/ml (CV-%: 41).

Kolangiokarsinoomapotilailla keskimääräinen C_{max} oli 4 060 ng/ml (CV-%: 45) yksittäisen 500 mg:n annoksen jälkeen ja 4 799 ng/ml (CV-%: 33) vakaassa tilassa annoksen ollessa 500 mg vuorokaudessa. AUC oli 86 382 ng h/ml (CV-%: 34).

Akkumulaatiosuhteet olivat noin 1,6 AUC:n ja 1,2 C_{max} :n osalta potilailla, joilla oli hiljattain todettu AML ja joita hoidettiin ivosidenibin ja atsasitidiinin yhdistelmällä, ja noin 1,5 AUC:n ja 1,2 C_{max} :n osalta kolangiokarsinoomapotilailla yhden kuukauden aikana, kun ivosidenibia annettiin 500 mg vuorokaudessa. Vakaan tilan plasma-arvot saavutettiin 14 vuorokaudessa annettaessa yksi annos vuorokaudessa.

Terveillä tutkittavilla havaittiin huomattavat nousut ivosidenibin C_{max} -arvoissa (noin 98 %:lla; 90 % luottamusväli: 79, 119) ja AUC_{inf} :ssa (noin 25 %:lla) sen jälkeen kun yksittäinen annos oli annettu rasvapitoisen aterian yhteydessä (noin 900 – 1 000 kaloria, 56–60 % rasvaa) (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ivosidenibin keskimääräinen näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa (V_c/F) on 3,20 l/kg (CV-%: 47,8) potilailla, joilla on hiljattain todettu AML ja joita hoidetaan ivosidenibin ja atsasitidiinin yhdistelmällä, ja 2,97 l/kg (CV-%: 25,9) kolangiokarsinoomapotilailla, joita hoidetaan ivosidenibimonoterapialla.

Biotransformaatio

Ivosidenibi oli vallitseva komponentti (> 92 %) kokonaisradioaktiivisuudessa terveiltä tutkittavilta otetussa plasmassa. Se metaboloituu ensisijaisesti oksidatiivisilla reiteillä, joita välittää etupäässä CYP3A4, ja metaboloitumiseen vaikuttavat vähäisessä määrin N-dealkylaatio- ja hydrolyyttiset reitit.

Ivosidenibi indusoi seuraavia: CYP3A4 (mukaan lukien sen oma metabolia), CYP2B6, CYP2C8 ja CYP2C9, ja se voi indusoida seuraavia: CYP2C19 ja UGT:t. Näin ollen se voi alentaa systeemistä altistumista näiden entsyymien substraateille (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 4.6).

Ivosidenibi estää P-gp:tä *in vitro*, ja sillä on potentiaalia indusoida P-gp:tä. Näin ollen se voi muuttaa systeemistä altistumista vaikuttaville aineille, jotka pääasiassa ovat P-gp:n kuljettamia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

In vitro -tiedot viittaavat siihen, että ivosidenibilla on kliinisesti relevanteilla pitoisuuksilla potentiaalia estää seuraavia: OAT3, OATP1B1 ja OATP1B3, ja se voi näin ollen suurentaa systeemistä altistumista OAT3:n, OATP1B1:n tai OATP1B3:n substraateille (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

Potilailla, joilla oli hiljattain todettu AML ja joita hoidettiin ivosidenibilla ja atsasitidiinilla, ivosidenibin keskimääräinen näennäinen puhdistuma vakaassa tilassa oli 4,6 l/tunti (35 %) ja keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika oli 98 tuntia (42 %).

Kolangiokarsinomapotilailla ivosidenibin keskimääräinen näennäinen puhdistuma vakaassa tilassa oli 6,1 l/tunti (31 %) ja keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika oli 129 tuntia (102 %).

Terveillä tutkittavilla 77 % ivosidenibin yksittäisestä suun kautta annetusta annoksesta löytyi ulosteesta, ja 67 % siitä saatiin talteen muuttumattomana. Noin 17 % ivosidenibin yksittäisestä suun kautta annetusta annoksesta löytyi virtsasta, ja 10 % siitä saatiin talteen muuttumattomana.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Ivosidenibin AUC ja C_{max} suurenivat vähemmän kuin annosriippuvaisella tavalla 200 mg:sta 1200 mg:aan kerran päivässä (0,4–2,4 kertaa suositeltu annos).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Mitään kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia ivosidenibin farmakokinetiikkaan ei havaittu iäkkäämmillä, enintään 84-vuotiailla potilailla. Ivosidenibin farmakokinetiikkaa ei tunneta yli 85-vuotiailla potilailla (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Mitään kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia ivosidenibin farmakokinetiikkaan ei havaittu potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ($eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²). Ivosidenibin farmakokinetiikkaa ei tunneta potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) tai dialyysiä edellyttävä munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

NCI-luokittelun perusteella mitään kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia ivosidenibin farmakokinetiikkaan ei havaittu potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta. Ivosidenibin farmakokinetiikkaa ei tunneta potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta sekä hiljattain todettu AML tai kolangiokarsinoma (ks. kohta 4.2). Farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla potilailta, joilla on Child–Pugh-luokittelun mukaan ryhmitelty maksan vajaatoiminta.

Muut erityisryhmät

Mitään kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia ivosidenibin farmakokinetiikkaan ei havaittu sukupuolen, rodun, painon tai ECOG-suorituskyvystatusten perusteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologinen turvallisuus

Ivosidenibin mahdollinen QT-aikaa pidentävä vaikutus todettiin prekliinisissä *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa kliinisesti relevanteilla plasmapitoisuuksilla.

Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Eläinkokeissa, joissa käytettiin kliinisesti relevantteja altistuksia, ivosidenibi sai aikaan epänormaaleja hematologisia vaikutuksia (luuytimen hyposellulaarisuus, imukudoksen depleetio, alentunut punasolumassa ja ekstramedullaarista hematopoiesia pernassa), maha-suolikanavaan kohdistuvaa toksisuutta, kilpirauhaslöydöksiä (epiteelisolujen hypertrofia/hyperplasia rotilla), maksatoksisuutta (kohonneet transaminaasit, kohonneet painot, maksasolujen hypertrofia ja nekroosi rotilla ja maksan kohonneeseen painoon liittyvä maksasolujen hypertrofia apinoilla) ja munuaislöydöksiä (munuaistiehyen vakuolisaatio ja nekroosi rotilla). Hematologisessa järjestelmässä, maha-suolikanavassa ja munuaisissa havaitut toksiset vaikutukset olivat palautuvia, kun taas maksassa, pernassa ja kilpirauhasessa havaitut toksiset vaikutukset olivat yhä havaittavissa toipumisjakson lopussa.

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Ivosidenibi ei ollut mutageeninen tai klastogeeninen konventionaalisissa *in vitro*- ja *in vivo* -genotoksisuusmäärityksissä. Ivosidenibilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Ivosidenibilla ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia. 28 vuorokauden pituisessa, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevassa rottatutkimuksessa, kohdun atrofiaa havaittiin naarilla ei-siedettävissä olevilla annostasoilla, jotka olivat noin 1,7 -kertaisia kliiniseen altistukseen verrattaessa (AUC:n perusteella), ja se palautui 14 vuorokauden toipumisjakson jälkeen. Kivesten rappeutumista havaittiin ennenaikaisesti lopetetuilla koirilla ei-siedettävissä olevilla annostasoilla, jotka olivat noin 1,2 kertaisia kliiniseen altistukseen verrattaessa (AUC:n perusteella).

Embryofetaalisissa kehitystutkimuksissa rotilla ilmeni sikiön painon alenemista ja luuston viivästynyttä luutumista ilman emoon kohdistuvaa toksisuutta. Kaneilla havaittiin emoon kohdistuvaa toksisuutta, spontaaneja keskenmenoja, sikiöiden painon alenemista, lisääntynyttä implantaation jälkeistä alkioden menetystä, luuston viivästynyttä luutumista ja sisäelinten kehityksen vaihtelua (pieni perna). Eläintutkimukset viittaavat siihen, että ivosidenibi läpäisee istukan ja että sitä löytyy sikiön plasmasta. Rotilla ja kaneilla NOEL-arvot (haitaton vaikutustaso) embryofetaalisen kehityksen kannalta olivat vastaavasti 0,4 -kertaisia ja 1,4 -kertaisia kliiniseen altistukseen verrattaessa (AUC:n perusteella).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Hypromelloosiasetaattisukkinaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti
Natriumlauryylisulfaatti (E487)

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Laktoosimonohydraatti
Triasetiini
Indigokarmiinalumiinilakka (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Pidä tablettipurkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Suuritiheysinen polyeteeni (HDPE) -purkki, jossa on polypropeenista (PP) valmistettu lapsiturvallinen suljin ja polyeteeni (PE) -pintainen induktiolämpösinetti. Yksi purkki sisältää 60 kalvopäällysteistä tablettia ja piidioksidigeelikuivausainetta HDPE-säiliössä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1728/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen kuin Tibsovo-valmiste saatetaan markkinoille kussakin jäsenvaltiossa, myyntiluvan haltijan täytyy hyväksyä koulutusohjelman sisältö ja muoto, mukaan lukien viestintävälineet ja jakelutavat, sekä ohjelman kaikki muut seikat yhdessä kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa.

Koulutusohjelma on tarkoitettu AML-potilaille, joille on määrätty Tibsovo-valmistetta, ja siinä annetaan lisää tietoa erilaistumisoireyhtymän tärkeästä tunnistetusta riskistä.

Myyntiluvan haltijan täytyy varmistaa, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Tibsovo-valmiste on markkinoilla, kaikille Tibsovo-valmistetta oletetusti käyttäville potilaille annetaan seuraava koulutuspaketti:

Potilaan tietopaketti:

- Pakkausseloste
- Potilaan hälytyskortti:
 - Tietoa AML-potilaille siitä, että Tibsovo-hoito voi aiheuttaa erilaistumisoireyhtymän.
 - Turvallisuushuolen merkkien ja oireiden kuvaus sekä ohjeet siitä, milloin tulee hakeutua lääkäriin, mikäli epäillään erilaistumisoireyhtymää.
 - Varoitusviesti kaikille potilasta hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille (myös hätätilanteita koskien) siitä, että potilas käyttää Tibsovo-valmistetta.
 - Tibsovo-valmistetta määränneen hoitavan lääkärin yhteystiedot.
 - Täytyy pitää aina mukana ja esittää kaikille terveydenhuollon ammattilaisille.

Potilaan hälytyskortti sisällytetään pakkaukseen, ja sisältö hyväksytään osana myyntipäällyksmerkintöjä (liite III).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tibsovo 250 mg tabletti, kalvopäällysteinen
ivosidenibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg ivosidenibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1728/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tibsovo 250 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PURKKI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tibsovo 250 mg tabletti, kalvopäällysteinen
ivosidenibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg ivosidenibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Les Laboratoires Servier

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1728/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

POTILAAN HÄLYTYSKORTIN SISÄLTÖ

POTILAAN HÄLYTYSKORTTI – AKUUTTI MYELOOINEN LEUKEMIA

**Tibsovo 250 mg tabletti, kalvopäällysteinen
ivosidenibi**

Tietoa potilaalle, joka saa hoitoa akuuttiin myelooiseen leukemiaan

Tämä potilastietokortti sisältää tärkeitä tietoja Tibsovo-valmisteesta sinulle ja terveydenhuollon ammattilaisille.

- Pidä tämä kortti aina mukana.
- Kerro kaikille lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja sairaanhoitajille, että käytät Tibsovo-valmistetta.
- Jos saat mitään alla luetelluista oireista, ota välittömästi yhteys terveydenhuollon ammattilaiseen ja näytä hänelle potilaan hälytyskortti.
- Varmista, että käytössäsi on tämän kortin viimeisin versio. Se sisältyy viimeisimpään tablettipakkaukseen.

Tietoa hoidostasi

- Tibsovo-valmistetta käytetään akuuttia myelooista leukemiaa (AML) sairastavien aikuisten hoitoon, ja sitä annetaan yhdistelmänä toisen, ”atsatidiini” -nimisen syöpälääkkeen kanssa. Tibsovo-valmistetta käytetään vain potilaille, joiden AML liittyy muutokseen (mutaatioon) IDH1-proteiinissa.
- Tibsovo voi aiheuttaa **vakavia haittavaikutuksia**, mukaan lukien vakavan tilan nimeltä **erilaistumisoireyhtymä**.
- Erilaistumisoireyhtymä voi olla hoitamattomana hengenvaarallinen.
- Erilaistumisoireyhtymä ilmeni AML-potilailla enintään 46 vuorokauden kuluttua hoidon aloittamisesta.

Käänny heti lääkärin puoleen, jos sinulla on jokin seuraavista erilaistumisoireyhtymän oireista:

- kuume
- yskä
- hengitysvaikeudet
- ihottuma
- vähentynyt virtsaaminen
- heitehuimaus tai pyöräytys
- nopea painon nousu
- käsivarsien tai säärien turvotus.

Katso lisätietoja Tibsovo-valmisteen pakkausselosteesta.

Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille

- Tibsovo-valmisteella hoidetuilla potilailla on ilmennyt erilaistumisoireyhtymää, joka voi olla hoitamattomana hengenvaarallinen tai kuolemaan johtava.
- Erilaistumisoireyhtymä ilmeni AML-potilailla enintään 46 vuorokauden kuluttua hoidon aloittamisesta.
- Erilaistumisoireyhtymään liittyy myelooisten solujen nopea proliferaatio ja erilaistuminen.

Oireita ovat muun muassa:

ei-infektioosi leukosytoosi, perifeerinen ödeema, kuume, dyspnea, pleuraeffuusio, hypotensio, hypoksia, keuhkoödeema, pneumoniitti, perikardiaalinen effuusio, ihottuma, nesteylimäärä, tuumorilyysioireyhtymä ja kohonnut kreatiniinipitoisuus.

- Jos erilaistumisoireyhtymää epäillään, anna systeemisiä kortikosteroideja ja aloita hemodynaaminen seuranta, kunnes oireet poistuvat, mutta jatka sitä kuitenkin vähintään 3 vuorokauden ajan.

Katso lisätietoja Tibsovo-valmisteen valmisteyhteenvedosta.

Täytä tämä osio

Potilaan nimi: _____

Syntymäaika: _____

Tibsovo-valmisteen aloituspäivä ja annos:

Lääkemääräyksen kirjoittajan / sairaalan yhteystiedot hätätilanteita varten:

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Tibsovo 250 mg tabletti, kalvopäällysteinen ivosidenibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tibsovo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tibsovo-valmistetta
3. Miten Tibsovo-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tibsovo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tibsovo on ja mihin sitä käytetään

Mitä Tibsovo on

Tibsovo-valmisteen vaikuttava aine on ivosidenibi. Se on lääke, jota käytetään hoitamaan tiettyjä syöpiä, jotka sisältävät mutatoituneen (muuttuneen) geenin, joka tuottaa IDH1-nimistä proteiinia, jolla on tärkeä rooli energian tuottamisessa soluille. Kun IDH1-geeni on mutatoitunut, IDH1-proteiini muuttuu eikä toimi oikein. Tämän seurauksena solussa tapahtuu muutoksia, jotka voivat johtaa syövän kehittymiseen. Tibsovo estää IDH1-proteiinin mutatoituneen muodon toimintaa ja auttaa hidastamaan syövän kasvua tai lopettamaan sen kasvun.

Mihin Tibsovo-valmistetta käytetään

Tibsovo-valmistetta käytetään hoitamaan aikuisia, joilla on

- akuutti myeloinen leukemia (AML). Kun Tibsovo-valmistetta käytetään AML-potilaille, sitä annetaan yhdistelmänä toisen, ”atsasitidiini”-nimisen syöpälääkkeen kanssa
- sappiteiden syöpä (tunnetaan myös nimellä ”kolangiokarsinooma”). Tibsovo-valmistetta käytetään yksinään hoitamaan potilaita, joiden sappiteiden syöpä on levinnyt kehon muihin osiin ja joita on aikaisemmin hoidettu vähintään yhdellä hoidolla.

Tibsovo-valmistetta käytetään vain potilaille, joiden AML tai sappiteiden syöpä liittyy muutokseen (mutaatioon) IDH1-proteiinissa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tibsovo-valmistetta

Lääkäri suorittaa testin selvittääkseen, onko sinulla mutaatio IDH1-proteiinissa, ennen kuin hän päättää, onko tämä lääke sinulle oikea hoito.

Älä ota Tibsovo-valmistetta

- jos olet **allerginen ivosidenibille** tai tämän lääkkeen **jollekin muulle aineelle** (lueteltu kohdassa 6)
- jos jo otat sellaisia lääkkeitä kuten dabigatraani (lääke, jolla ehkäistään veritulppien muodostumista), mäkikuisma (yrttipohjainen luonnonlääke, jota käytetään masennukseen ja ahdistukseen), rifampisiini (lääke, jolla hoidetaan bakteeri-infektioita) tai tiettyjä epilepsialääkkeitä (esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini)
- jos sinulla on synnynnäinen sydänvaiva nimeltä ”synnynnäinen pitkä QTc -oireyhtymä”
- jos suvussasi on esiintynyt äkkikuolemia tai kammioperäisiä epänormaaleja tai epäsäännöllisiä sydämenlyöntejä.
- jos sinulla on vaikea-asteista sydämen epänormaalia sähköistä toimintaa, joka vaikuttaa sen rytmiin ja jota kutsutaan nimellä ”QTc-ajan pidentyminen”.

Älä ota Tibsovo-valmistetta, jos jokin edeltävistä koskee sinua. Jos et ole varma, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa.

Varoitukset ja varotoimet

Erilaistumisoireyhtymä AML-potilailla

Tibsovo voi aiheuttaa vakavan tilan nimeltä **erilaistumisoireyhtymä** AML-potilailla. Tämä on tila, joka vaikuttaa verisoluihisi, ja se voi olla hoitamattomana hengenvaarallinen.

Käännä heti lääkärin puoleen, jos sinulla on jokin seuraavista oireista Tibsovo-valmisteen ottamisen jälkeen:

- kuume
- yskä
- hengitysvaikeudet
- ihottuma
- vähentynyt virtsaaminen
- heitehuimaus tai pyörrytys
- nopea painon nousu
- käsivarsien tai säärien turvotus.

Nämä voivat olla erilaistumisoireyhtymän merkkejä.

Pakkaus sisältää aina mukana pidettävän potilaan hälytyskortin. Se sisältää sinulle ja terveydenhuollon ammattilaisille tärkeitä tietoja siitä, miten toimia, jos saat erilaistumisoireyhtymän oireita (ks. kohta 4).

QTc-ajan pidentyminen

Tibsovo voi aiheuttaa vakavan tilan nimeltä **QTc-ajan pidentyminen**, joka voi aiheuttaa epäsäännöllisiä sydämenlyöntejä ja hengenvaarallisia rytmihäiriöitä (sydämen rytmiin vaikuttava epänormaali sydämen sähköinen toiminta). Lääkärin tulee tarkistaa sydämesi sähköinen toiminta ennen Tibsovo-hoitoa ja sen aikana (ks. kohta ”Säännölliset testit”).

Käännä heti lääkärin puoleen, jos sinua huimaa, pyörryttää tai heikottaa tai sinulla on sydämentykytystä (ks. myös kohta 4) Tibsovo-valmisteen ottamisen jälkeen.

Hoidon aikana kerro lääkäreille, että otat Tibsovo-valmistetta, ennen kuin aloitat minkään uuden lääkkeen käyttämisen, koska nämä voivat suurentaa sydämen epänormaalin rytmin riskiä.

Jos saat jonkin edellä mainituista vakavista haittavaikutuksista, lääkäri saattaa antaa sinulle muita lääkkeitä niiden hoitamiseksi ja hän voi käskä sinua lopettamaan Tibsovo-valmisteen käytön joksikin aikaa tai pysyvästi.

Keskustele lääkärin kanssa **ennen kuin otat** Tibsovo-valmistetta, jos

- sinulla on **sydänvaivoja** tai sinulla on **ongelmia epänormaalien elektrolyyttitasojen kanssa** (kuten natrium, kalium, kalsium tai magnesium)
- **otat tiettyjä lääkkeitä, jotka voivat vaikuttaa sydämeen** (esimerkiksi rytmihäiriön ehkäisemiseen käytettäviä lääkkeitä, joita kutsutaan rytmihäiriölääkkeiksi, joitakin antibiootteja, joitakin sienilääkkeitä sekä pahoinvointia ja oksentelua ehkäiseviä lääkkeitä - ks. ”Muut lääkevalmisteet ja Tibsovo”)
- sinulla on munuaisvaivoja
- sinulla on maksavaivoja.

Säännölliset testit

Lääkäri seuraa sinua tarkasti ennen Tibsovo-hoitoa ja sen aikana. Sykettäsi pitää seurata säännöllisten sydänsähkökäyrien (EKG, sydämen sähköisen aktiivisuuden mittausta) avulla. Sinulta otetaan EKG ennen Tibsovo-hoidon aloittamista, kerran viikossa ensimmäisten kolmen hoitoviikon aikana ja tämän jälkeen kuukausittain. Ylimääräisiä EKG-mittauksia voidaan tehdä lääkärin ohjeiden mukaisesti. Jos aloitat tiettyjen sellaisten lääkkeiden käytön, jotka voivat vaikuttaa sydämeesi, sinulta otetaan EKG ennen uuden lääkehoidon aloittamista ja sen aikana tarpeen mukaan.

Sinulle tehdään myös verikoe ennen Tibsovo-hoidon aloittamista ja sitten säännöllisesti sen jälkeen. Lääkäri voi tarvittaessa pienentää Tibsovo-annosta, keskeyttää sen tilapäisesti tai lopettaa sen kokonaan.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille, koska sen käytöstä tässä ikäryhmässä ei ole tietoja.

Muut lääkevalmisteet ja Tibsovo

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä johtuu siitä, että ne voivat heikentää Tibsovo-valmisteen tehoa tai suurentaa haittavaikutusten riskiä, tai Tibsovo saattaa vaikuttaa siihen, miten nämä muut lääkkeet toimivat.

Sinun pitää erityisesti **kertoa lääkärille**, jos otat mitään seuraavista lääkkeistä, jotta hän voi päättää, pitääkö hoitoasi muuttaa:

- **antibiootteja**, joita käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon (esim. erytromysiini, klaritromysiini, bentsyyli penisilliini, siprofloksasiini, levofloksasiini)
- **varfariini** (käytetään veritulppien ehkäisyyn)
- **sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet** (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, flukonatsoli, isavuonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli)
- **sydämen sykkeeseen vaikuttavat lääkkeet**, jotka tunnetaan nimellä rytmihäiriölääkkeet (esim. diltiatseemi, verapamiili, kinidiini)
- **pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon käytettävät lääkkeet**, jotka tunnetaan nimellä antiemeetit (esim. aprepitantti, ondansetroni, tropisetroni, granisetroni)
- **elinsiirron jälkeen käytettävät lääkkeet**, jotka tunnetaan nimellä immuunisalpaajat (esim. siklosporiini, everolimuusi, sirolimuusi, takrolimuusi)
- **HIV-lääkkeet** (esim. raltegraviiri, ritonaviiri)
- **alfentaniili** (käytetään nukutukseen leikkauksessa)
- **fentanyyli** (käytetään kovaan kipuun)
- **pimotsidi** (käytetään skitsofrenian hoitoon)
- **syöpälääkkeet** (esim. syklofosfamidi, ifosfamidi, paklitakseli)
- **metadoni** (käytetään morfiini- tai heroiiniriippuvuuteen tai kovaan kipuun)
- **kakkostyypin diabeteksen hoitoon käytettävät lääkkeet** (esim. pioglitatsoni, repaglinidi);
- **omepratsoli** (käytetään mahahaavojen ja happorefluksin hoitoon)
- **furosemidi** (käytetään nesteen kerääntymisen (ödeema) hoitoon)
- **korkeiden kolesteroliarvojen hoitoon käytettävät lääkkeet**, jotka tunnetaan nimellä statiinit (esim. atorvastatiini, pravastatiini, rosuvastatiini)
- **lamotrigiini** (käytetään epilepsian hoitoon).

Tibsovo ruuan ja juoman kanssa

Älä syö greippiä tai juo greippimehua Tibsovo-hoidon aikana, koska se voi vaikuttaa tämän lääkkeen toimintaan.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Tibsovo-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden aikana, koska se voi vahingoittaa sikiötä. Hedelmällisessä iässä oleville naisille on tehtävä raskaustesti ennen Tibsovo-hoidon aloittamista, ja heidän tulee välttää raskaaksi tulemistä hoidon aikana.

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Ota heti yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan, jos tulet raskaaksi Tibsovo-valmisteen käytön aikana.

Ehkäisy

Tibsovo-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, koska se voi vahingoittaa sikiötä. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ja miesten, joilla on naispuolisia kumppaneita, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee käyttää tehokasta ehkäisyä raskauden välttämiseksi Tibsovo-hoidon aikana ja vähintään 1 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Tibsovo voi estää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden asianmukaista toimintaa. Jos sinä tai kumppanisi käytätte hormonaalista ehkäisyvalmistetta (esim. ehkäisypillerit tai ehkäisylaastarit tai -implantit), teidän täytyy **käyttää myös estemenetelmää** (esim. kondomit tai pessaari) raskauden välttämiseksi. Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa sinulle sopivasta ehkäisymenetelmästä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Tibsovo rintamaitoon. **Älä** imetä vauvaasi Tibsovo-hoidon aikana ja vähintään 1 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Ei tiedetä, vaikuttaako Tibsovo hedelmällisyyteen. Jos hedelmällisyys huolestuttaa sinua Tibsovo-valmisteen käytön aikana, keskustele lääkärin kanssa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tällä lääkevalmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja työkalujen ja koneiden käyttökykyyn. Jos tunnet olosi huonoksi Tibsovo-valmisteen ottamisen jälkeen, älä aja tai käytä mitään työkaluja tai koneita, ennen kuin tunnet taas voivasi hyvin.

Tibsovo sisältää laktoosia ja natriumia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Tibsovo-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on **2 tablettia** (500 mg ivosidenibia), jotka otetaan kerran vuorokaudessa, suurin piirtein **samaan aikaan joka päivä**.

Lääkäri voi määrätä sinua ottamaan **1 tabletin** (250 mg ivosidenibia), jos **otat joitakin muita lääkkeitä**, tai auttaakseen sinua **sietämään paremmin joitakin mahdollisia haittavaikutuksia**.

- Ota tabletit **ilman ruokaa**. Älä syö mitään **2 tuntiin ennen** tablettien ottamista ja **1 tuntiin** tablettien ottamisen **jälkeen**. Tabletit niellään kokonaisina veden kanssa.
- **Älä** niele purkissa olevaa **kuivausainetta**. Kuivausaine auttaa suojaamaan tabletteja kosteudelta. (ks. kohta 5 ja kohta 6.)
- Jos oksennat otettuasi tavanomaisen annoksen, **älä** ota lisätabletteja. Ota seuraava annos seuraavana päivänä tavanomaiseen tapaan.

Jos otat enemmän Tibsovo-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat epähuomiossa enemmän tabletteja kuin lääkäri määräsi, **käänny heti lääkärin puoleen** ja ota tämä lääkepurkki mukaasi.

Jos unohdat ottaa Tibsovo-valmistetta

Jos annos jää väliin tai et ota sitä tavalliseen aikaan, ota tabletit mahdollisimman pian, paitsi jos seuraava annos pitää ottaa 12 tunnin sisällä. **Älä** ota kahta annosta 12 tunnin sisällä. Ota seuraava annos seuraavana päivänä tavanomaiseen tapaan.

Miten kauan Tibsovo-valmistetta otetaan

Jatka tämän lääkkeen ottamista, kunnes lääkäri käskee sinua lopettamaan. **Älä** lopeta tablettien ottamista keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vaikea-asteiset haittavaikutukset

Käänny heti lääkärin puoleen, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista haittavaikutuksista. Alla luetellut oireet voivat johtua vakavista tiloista nimeltä erilaistumisoireyhtymä tai QTc-ajan pidentyminen, jotka molemmat voivat olla hengenvaarallisia:

- Erilaistumisoireyhtymä

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulla on jokin seuraavista oireista:

- kuume
- yskä
- hengitysvaikeudet
- ihottuma
- vähentynyt virtsaaminen
- heitehuimaus tai pyörrytys
- nopea painon nousu
- käsivarsien tai säärien turvotus.

Jotkin tai kaikki näistä oireista voivat olla merkkejä tilasta, jota kutsutaan erilaistumisoireyhtymäksi (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä). AML-potilailla erilaistumisoireyhtymää ilmeni enintään 46 vuorokautta Tibsovo-valmisteen aloittamisen jälkeen.

- Sydämen rytmiongelmat (QTc-ajan pidentyminen)

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sydämenrytmissäsi on muutoksia tai jos sinulla on heitehuimausta, pyörrytystä tai heikotusta. Nämä voivat olla merkkejä sydänongelmasta, jota kutsutaan QT-ajan pidentymiseksi (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä).

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille, jos huomaat mitään seuraavista haittavaikutuksista:

AML-potilaat

Hyvin yleinen (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- oksentelu
- neutropenia (neutrofiilien vähäinen määrä veressä; neutrofiilit ovat eräänlaisia valkosoluja, jotka torjuvat infektioita)
- trombositopenia (verihiutaleiden vähäinen määrä veressä, mikä voi johtaa verenvuotoon ja mustelmiin)
- leukosytoosi (valkosolujen korkea määrä veressä)
- unettomuus (univaikeudet)
- raajan kipu, nivelkipu
- päänsärky
- selkäkipu.

Yleinen (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 100:sta)

- kipu suussa tai kurkussa
- leukopenia (valkosolujen vähäinen määrä veressä).

Potilaat, joilla on sappiteiden syöpä

Hyvin yleinen (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- väsymys
- pahoinvointi
- vatsakipu
- ripuli
- heikentynyt ruokahalu
- askites (nesteen kertyminen vatsaonteloon)
- oksentelu
- anemia (verisolujen vähäinen määrä veressä)
- päänsärky
- muutokset maksan toimintakokeissa (kohonnut aspartaattiaminotransferaasi)
- perifeerinen neuropatia (hermovaurio käsivarsissa ja sääriässä, mikä aiheuttaa kipua, puutumista sekä polttavaa ja pistelevää tunnetta)
- ihottuma
- kohonnut veren bilirubiiniarvo (punasolujen hajoamistuote), mikä voi aiheuttaa ihon ja silmien kellertymistä.

Yleinen (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 100:sta)

- alentunut valkosolumäärä
- alentunut verihiutalemäärä
- muutokset maksan toimintakokeissa (kohonnut alaniiniaminotransferaasi)
- kaatumiset
- hyperbilirubinemia (bilirubiinin kohonnut määrä veressä)
- kolestaattinen keltaisuus (sappinesteen kertyminen, mikä aiheuttaa ihon tai silmien kellertymistä).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tibsovo-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkin etiketissä ja rasiassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle. Pidä kuivausaine purkin sisällä (ks. kohta 6).

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tibsovo sisältää

- Vaikuttava aine on ivosidenibi. Jokainen tabletti sisältää 250 milligrammaa ivosidenibia.
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, kroscarmelloosinatrium, hypromelloosiasetaattisukkinaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti, natriumlauryylisulfaatti (E487), hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), laktoosimonohydraatti, triasetiini ja indigokarmiinialumiinilakka (E132) (ks. kohta 2 ”Tibsovo sisältää laktoosia ja natriumia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

- Kalvopäällysteiset tabletit ovat sinisiä ja soikionmuotoisia, ja niiden toisella puolella on merkintä ”IVO” ja toisella merkintä ”250”.
- Tibsovo on saatavilla muovipurkeissa, jotka sisältävät 60 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausainetta. Purkitt on pakattu pahvirasiaan. Kukin rasia sisältää 1 purkin.

Myyntiluvan haltija

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Ranska

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

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

Česká republika

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0)1753 666409

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.