

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tibsovo 250 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 250 mg ivosideniba (*ivosidenibum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur laktozes monohidrātu, kas atbilst 9,5 mg laktozes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Zilas, ovālas formas, aptuveni 18 mm garas apvalkotas tabletes ar iespaidumu "IVO" vienā pusē un "250" otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Tibsovo kombinācijā ar azacitidīnu ir paredzēts pieaugušu pacientu ar pirmreizēji diagnosticētu akūtu mieloleikozi (AML) ar izocitrāta dehidrogenāzes-1 (IDH1) R132 mutāciju, kuriem nav piemērota standarta indukcijas ķīmijterapija, ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Tibsovo monoterapijā ir paredzēts pieaugušu pacientu ar lokāli progresējošu vai metastātisku holangiokarcinomu ar IDH1 R132 mutāciju, kuri iepriekš ir ārstēti ar vismaz vienas izvēles sistēmisku terapiju, ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk pretvēža līdzekļu lietošanā pieredzējušu ārstu uzraudzībā.

Pirms Tibsovo lietošanas pacientiem ar atbilstošu diagnostisku testu ir jāapstiprina IDH1 R132 mutācija.

Devas

Akūta mieloleikoze

Ieteicamā deva ir 500 mg ivosideniba (2 x 250 mg tabletes), lietojot iekšķīgi vienreiz dienā katra cikla 1.-28. dienā.

Ivosideniba lietošana jāsāk 1. cikla 1. dienā kombinācijā ar azacitidīnu pa 75 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, ievadot intravenozi vai subkutāni vienreiz dienā katrā 28 dienu cikla 1.-7. dienā. Pirmajā azacitidīna terapijas ciklā ir jālieto 100% deva. Pacienti ieteicami vismaz 6 terapijas cikli. Par azacitidīna devām un lietošanas veidu skatīt pilnā informācijā par azacitidīnu.

Terapija jāturpina līdz slimības progresēšanai vai līdz brīdim, kad pacients terapiju vairs nepanes.

Holangiokarcinoma

Ieteicamā deva ir 500 mg ivosideniba (2 x 250 mg tabletes), lietojot iekšķīgi vienreiz dienā.

Ārstēšana jāturpina līdz brīdim, kad slimība progresē vai pacientam rodas terapijas nepanesamība.

Izlaistas vai atliktas devas

Ja deva ir izlaista vai nav lietota ierastajā laikā, tabletes jālieto pēc iespējas ātrāk 12 stundu laikā pēc izlaistās devas. Divas devas nedrīkst lietot 12 stundu laikā. Tabletes jālieto nākamajā dienā, kā ierasts.

Ja deva tiek izņemta, nedrīkst lietot tabletes šīs devas aizstāšanai. Tabletes jālieto nākamajā dienā, kā ierasts.

Pirms zāļu ievadīšanas veicamie piesardzības pasākumi un kontrole

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ir jāreģistrē elektrokardiogramma (EKG). Pirms ārstēšanas uzsākšanas atbilstoši sirdsdarbības ātrumam koriģējamam QT (QTc) intervālam jābūt mazākam par 450 ms, un ja QT intervāls ir patoloģisks, ārstiem vēlreiz rūpīgi jānovērtē ivosideniba lietošanas uzsākšanas ieguvuma un riska attiecība. Ja QTc intervāla pagarinājums ir no 480 līdz 500 ms, ivosideniba lietošanu drīkst sākt tikai izņēmuma gadījumā un veicot stingru kontroli.

EKG ir jāveic pirms terapijas sākuma, vismaz vienreiz nedēļā pirmās trīs terapijas nedēļas un turpmāk reizi mēnesī, ja QTc intervāls joprojām ir ≤ 480 ms. QTc intervāla patoloģiskās novirzes nekavējoties jānovērtē (skatīt 1. tabulu un 4.4. apakšpunktu). Ja ir par QTc intervāla pagarināšanos liecinoši simptomi, atbilstoši klīniskajām indikācijām jāveic EKG.

Lietojot vienlaicīgi ar zālēm, kas pagarina QTc intervālu, vai ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, var paaugstināties QTc intervāla pagarināšanās risks un, ja vien iespējams, ārstēšanas ar Tibsovo laikā no šādas vienlaicīgas lietošanas ir jāizvairās. Ja piemērota alternatīva līdzekļa izmantošana nav iespējama, pacienti jāārstē piesardzīgi un stingri kontrolējot, vai nepagarinās QTc intervāls. Pirms vienlaicīgas lietošanas jāreģistrē EKG, kontrole nepieciešama vienu reizi nedēļā vismaz 3 nedēļas un pēc tam atbilstoši klīniskajām indikācijām (skatīt turpmāk un 4.4., 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Pilna asins aina un asins bioķīmiskie rādītāji jānovērtē pirms Tibsovo lietošanas uzsākšanas, vismaz vienu reizi nedēļā pirmo terapijas mēnesī, reizi divās nedēļās otrajā mēnesī un katrā ārsta apmeklējuma reizē visu terapijas laiku atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Devas pielāgošana, lietojot vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem

Ja no vidēji spēcīgu vai spēcīgu CYP3A4 inhibitoru lietošanas nav iespējams izvairīties, ivosideniba ieteicamā deva ir jāsamazina līdz 250 mg (1 x 250 mg tabletei) vienreiz dienā. Ja vidēji stipra vai stipra CYP3A4 inhibitora lietošana tiek pārtraukta, pēc vismaz pieciem CYP3A4 inhibitora pusperiodiem ivosideniba deva ir jāpalielina līdz 500 mg (skatīt iepriekš un 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Ieteikumi par devas pielāgošanu un rīcību nevēlamu blakusparādību gadījumā

1. tabula. Ieteikumi par devas pielāgošanu nevēlamu blakusparādību gadījumā

Nevēlamā blakusparādība	Ieteicamā rīcība
Diferenciācijas sindroms (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)	• Ja ir aizdomas par diferenciācijas sindromu, vismaz 3 dienas jālieto sistēmiskie kortikosteroīdi, kuru devu pakāpeniski samazina tikai pēc simptomu izzušanas. Priekšlaicīga kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšana var izraisīt simptomu recidīvu. • Jāuzsāk hemodinamiska kontrole līdz simptomu izzušanai un vismaz 3 dienas. • Ja smagas pazīmes/simptomi saglabājas vairāk nekā 48 stundas pēc sistēmisko kortikosteroīdu lietošanas uzsākšanas, Tibsovo lietošana ir jāpārtrauc. • Kad pazīmes/simptomi ir vidēji smagi vai vieglāki un klīniskais stāvoklis ir uzlabojies, ivosideniba lietošana jāatsāk pa 500 mg vienreiz dienā.
Leikocitoze (leikocītu skaits $> 25 \times 10^9/l$ vai kopējā leikocītu skaita absolūtā palielināšanās par $> 15 \times 10^9/l$ salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību, skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)	• Jāsāk ārstēšana ar hidroksikarbamīdu saskaņā ar iestādē spēkā esošajiem aprūpes standartiem un leikofēze atbilstoši klīniskajām indikācijām. • Hidroksikarbamīda devu pakāpeniski samazināt drīkst tikai pēc tam, kad leikocitoze ir samazinājusies vai izzudusi. Priekšlaicīga šo zāļu lietošanas pārtraukšana var izraisīt recidīvu. • Ja pēc hidroksikarbamīda lietošanas uzsākšanas leikocitoze nav mazinājusies, Tibsovo lietošana ir jāpārtrauc. • Kad leikocitoze ir izzudusi, ārstēšana jāatsāk, lietojot 500 mg ivosideniba vienreiz dienā.
QTc intervāla pagarināšanās līdz $> 480-500$ ms (2. pakāpe, skatīt 4.4., 4.5. un 4.8. apakšpunktu)	• Jākontrolē un jākorrigē elektrolītu līmenis atbilstoši klīniskajām indikācijām. • Jāpārskata vienlaicīgi lietotās QTc intervālu pagarinošās zāles un jāpielāgo to deva (skatīt 4.5. apakšpunktu). • Jāpārtrauc Tibsovo lietošana, līdz QTc intervāls atkal kļūst ≤ 480 ms. • Kad QTc intervāls atkal ir kļuvis ≤ 480 ms, jāatsāk ārstēšana ar 500 mg ivosideniba vienreiz dienā. • Kad QTc intervāls atkal ir kļuvis ≤ 480 ms, EKG jākontrolē vismaz vienreiz nedēļā 3 nedēļas un atbilstoši klīniskai nepieciešamībai.

QTc intervāla pagarināšanās > 500 ms (3. pakāpe, skatīt 4.4., 4.5. un 4.8. apakšpunktu)	• Jākontrolē un jākorrigē elektrolītu līmenis atbilstoši klīniskajām indikācijām. • Jāpārskata vienlaicīgi lietotās QTc intervālu pagarinošās zāles un jāpielāgo to deva (skatīt 4.5. apakšpunktu). • Jāpārtrauc Tibsovo lietošana un jākontrolē EKG ik pēc 24 h, līdz QTc intervāls atjaunojas 30 ms diapazonā no sākotnējās vērtības vai ir ≤ 480 ms. • Ja QTc intervāla pagarinājums ir > 550 ms, papildus jau iepļānotajai ivosideniba lietošanas pārtraukšanai pacientam ir jāapsver nepārtraukts elektrokardiogrammas pieraksts līdz brīdim, kad QTc atjaunojas līdz vērtībai, kas ir < 500 ms. • Kad QTc intervāls atjaunojas 30 ms diapazonā no sākotnējās vērtības vai ir ≤ 480 ms, jāatsāk ārstēšana ar 250 mg ivosideniba vienreiz dienā. • Kad QTc intervāls atkal ir atjaunojies 30 ms diapazonā no sākotnējās vērtības vai ir ≤ 480 ms, EKG jākontrolē vismaz vienreiz nedēļā 3 nedēļas un atbilstoši klīniskajai nepieciešamībai. • Ja atklāj, ka QTc intervāla pagarināšanās iemesls ir cits, devu drīkst palielināt līdz 500 mg ivosideniba vienu reizi dienā.
QTc intervāla pagarināšanās ar dzīvībai bīstamas kambaru aritmijas pazīmēm/simptomiem (4. pakāpe, skatīt 4.4., 4.5. un 4.8. apakšpunktu)	• Pilnīgi jāpārtrauc šo zāļu lietošana.
Citas 3. vai augstākas pakāpes nevēlamās blakusparādības	• Jāpārtrauc Tibsovo lietošana, līdz toksicitāte mazinās līdz 1. pakāpei vai vairāk, vai līdz sākotnējam līmenim, tad jāatsāk lietošana ar 500 mg dienā (3. pakāpes toksicitāte) vai 250 mg dienā (4. pakāpes toksicitāte). • Ja 3. pakāpes toksicitāte rodas atkārtoti (otro reizi), Tibsovo deva jāsamazina līdz 250 mg dienā, kamēr toksicitāte izzūd, pēc tam jāatsāk lietošana ar 500 mg dienā. • Ja 3. pakāpes toksicitāte rodas atkārtoti (trešo reizi) vai rodas 4. pakāpes toksicitāte, Tibsovo lietošana ir pilnībā jāizbeidz.

1. pakāpes toksicitāte ir viegla, 2. pakāpes toksicitāte - vidēji smaga, 3. pakāpes toksicitāte - smaga, 4. pakāpes toksicitāte - dzīvībai bīstama.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadus veciem, skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu) deva nav jāpielāgo. Dati par pacientiem no 85 gadu vecuma nav pieejami.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem (aGFĀ no ≥ 60 līdz < 90 ml/min/1,73 m²) vai vidēji smagiem (aGFĀ no ≥ 30 līdz < 60 ml/min/1,73 m²) nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ < 30 ml/min/1,73 m²) ieteicamā deva nav noteikta. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem Tibsovo jālieto piesardzīgi, un šī pacientu grupa ir rūpīgi jākontrolē (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (B un C klase pēc *Child Pugh* klasifikācijas) ieteicamā deva nav noteikta. Pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem Tibsovo jālieto piesardzīgi, un šī pacientu grupa ir rūpīgi jākontrolē (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Tibsovo drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Tibsovo ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Tabletes jālieto vienu reizi dienā aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Pacienti nemaz nedrīkst uzņemt pārtiku 2 stundas pirms un 1 stundu pēc tablešu lietošanas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni.

Pacientiem jāiesaka izvairīties no greipfrūtu un greipfrūtu sulas lietošanas šīs terapijas laikā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientiem arī jānorāda, ka nedrīkst lietot iekšķīgi tablešu pudelē esošo silikagela desikantu (skatīt 6.5. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Spēcīgu CYP3A4 induktoru vai dabigatrāna vienlaicīga lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Iedzimts pagarināta QT intervāla sindroms.

Pēkšņa nāve vai polimorfiska kambaru aritmija ģimenes anamnēzē.

QT/QTc intervāls > 500 ms neatkarīgi no korekcijas metodes (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Diferenciācijas sindroms pacientiem ar akūtu mieloleikozi

Pēc ārstēšanas ar ivosidenibu ir ziņots par diferenciācijas sindromu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Neārstēšanas gadījumā diferenciācijas sindroms var būt bīstams dzīvībai vai beigties letāli (skatīt turpmāk un 4.2. apakšpunktu). Diferenciācijas sindroms ir saistīts ar mieloīdo šūnu strauju proliferāciju un diferenciāciju. Simptomi ir leukocitoze bez infekcijas, perifēra tūska, paaugstināta ķermeņa temperatūra, aizdusa, izsvīdums pleiras telpā, hipotensija, hipoksija, plaušu tūska, pneimonīts, izsvīdums perikardā, izsitumi, šķidruma pārslodze, audzēja līzes sindroms un paaugstināts kreatinīna līmenis. Pacienti jāinformē par diferenciācijas sindroma pazīmēm un simptomiem un

viņiem jāiesaka nekavējoties sazināties ar ārstu, ja tie rodas, kā arī par nepieciešamību vienmēr nēsāt līdz Pacienta brīdinājuma kartīti.

Ja rodas aizdomas par diferenciācijas sindromu, jālieto sistēmiskie kortikosteroīdi un jāuzsāk hemodinamikas kontrole, līdz simptomi izzūd, vai vismaz 3 dienas.

Ja tiek konstatēta leukocitoze, jāsāk ārstēšana ar hidroksikarbamīdu saskaņā ar iestādē spēkā esošajiem aprūpes standartiem un leukoferēze atbilstoši klīniskajām indikācijām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kortikosteroīdu un hidroksikarbamīda devu pakāpeniski drīkst samazināt tikai pēc simptomu izzušanas. Ja kortikosteroīda un/vai hidroksikarbamīda lietošana tiek pārtraukta priekšlaicīgi, diferenciācijas sindroma simptomi var atjaunoties. Ja smagas pazīmes/simptomi saglabājas ilgāk nekā 48 stundas pēc sistēmisko kortikosteroīdu lietošanas uzsākšanas, pārtrauciet ārstēšanu ar Tibsovo un atsāciet ārstēšanu ar 500 mg ivosideniba vienreiz dienā, kad pazīmes/simptomi ir vidēji smagi vai vieglāki un kad ir uzlabojies pacienta klīniskais stāvoklis.

QTc intervāla pagarināšanās

Pēc ārstēšanas ar ivosidenibu ir ziņots par QTc intervāla pagarināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). EKG jāreģistrē pirms terapijas sākuma, vismaz vienreiz nedēļā pirmās trīs terapijas nedēļas un turpmāk reizi mēnesī, ja QTc intervāls joprojām ir ≤ 480 ms (skatīt 4.2. apakšpunktu). Jebkādas novirzes jāārstē nekavējoties (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja ir par QTc intervāla pagarināšanos liecinoši simptomi, atbilstoši klīniskajām indikācijām jāveic EKG. Smagas vemšanas un/vai caurejas gadījumā ir jāveic izmeklējumi, kas ļauj atklāt seruma elektrolītu patoloģiju, īpaši hipokaliēmiju un magnija līmeņa pārmaiņas.

Pacienti jāinformē par QT intervāla pagarināšanās risku, šo izmaiņu pazīmēm un simptomiem (sirdsklauves, reibonis, ģībonis vai pat sirdsdarbības apstāšanās) un viņiem jāiesaka to rašanās gadījumā nekavējoties sazināties ar ārstu.

Lietojot vienlaicīgi ar zālēm, kas pagarina QTc intervālu, vai ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, var paaugstināties QTc intervāla pagarināšanās risks un, ja vien iespējams, ārstēšanas ar Tibsovo laikā no šādas vienlaicīgas lietošanas ir jāizvairās. Ja piemērota alternatīva līdzekļa izmantošana nav iespējama, pacienti jāārstē piesardzīgi un stingri kontrolējot, vai nepagarinās QTc intervāls. EKG jāreģistrē pirms vienlaicīgas lietošanas, kontrole nepieciešama vienu reizi nedēļā vismaz 3 nedēļas un pēc tam atbilstoši klīniskajām indikācijām. Ja no vidēji spēcīgu vai spēcīgu CYP3A4 inhibitoru lietošanas nav iespējams izvairīties, ivosideniba ieteicamā deva jāsamazina līdz 250 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Ja diferenciācijas sindroma pazīmju/simptomu ārstēšanai klīniski indicēts furosemīds (OAT3 substrāts), pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas elektrolītu līdzsvara traucējumi un nepagarinās QTc intervāls.

Pacienti, kuriem ir sastrēguma sirds mazspēja vai patoloģiskas elektrolītu līmeņa novirzes, rūpīgi jākontrolē, ivosideniba lietošanas laikā periodiski reģistrējot EKG un nosakot elektrolītu līmeni. Ja pacientiem pagarinās QTc intervāls un rodas dzīvībai bīstamas aritmijas pazīmes vai simptomi, ārstēšana ar Tibsovo pilnībā jāizbeidz (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem albumīna līmenis ir zemāks par normu, kā arī pacientiem ar samazinātu ķermeņa masu ivosidenibs jālieto piesardzīgi.

Smagi nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($aG\bar{F}_A < 30$ ml/min/1,73 m²) ivosideniba drošums un efektivitāte nav noteikta. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem Tibsovo jālieto piesardzīgi, un šajā populācijā ir jāveic stingra kontrole (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Ivosideniba drošums un efektivitāte pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (B vai C pakāpe pēc *Child Pugh* klasifikācijas) nav noteikta. Pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem Tibsovo jālieto piesardzīgi, un šajā populācijā ir jāveic stingra kontrole (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) Tibsovo jālieto piesardzīgi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

CYP3A4 substrāti

Ivosidenibs inducē CYP3A4, tādēļ var samazināt CYP3A4 substrātu sistēmisko darbību.

Ja no itrakonazola vai ketokonazola lietošanas nav iespējams izvairīties, ir jākontrolē, vai pacientiem nezūd pretsēnīšu līdzekļa iedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pirms Tibsovo lietošanas uzsākšanas ir jāveic grūtniecības tests un jāizvairās no grūtniecības iestāšanās terapijas laikā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu un vīriešiem, kuriem ir partneres ar reproduktīvo potenciālu, ārstēšanas laikā ar Tibsovo un vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās devas lietošanas ir jāizmanto efektīva kontracepcija.

Ivosidenibs var pazemināt hormonālo kontracepcijas līdzekļu sistēmisko koncentrāciju, un tādēļ ieteicams vienlaicīgi izmantot kontracepcijas barjermetodi (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu).

Laktozes nepanesība

Tibsovo satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrija daudzums

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Cītu zāļu ietekme uz ivosidenību

Spēcīgi CYP3A4 inducētāji

Ivosidenibs ir CYP3A4 substrāts. Paredzams, ka vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 inducētājiem (piemēram, karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu, rifampicīnu, divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*)), pazeminās ivosideniba koncentrāciju plazmā, un vienlaicīga lietošana Tibsovo terapijas laikā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Klīniskie pētījumi, lai vērtētu ivosideniba farmakokinētiku CYP3A4 induktora klātbūtnē, nav veikti.

Vidēji spēcīgi vai spēcīgi CYP3A4 inhibitori

Veselām pētāmām personām, lietojot vienu ivosideniba 250 mg devu un 200 mg intrakonazola vienu reizi dienā 18 dienas, ivosideniba AUC palielinājās par 169% (90% TI: 145, 195), bet C_{max} nemainījās. Lietojot vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, paaugstinās ivosideniba koncentrācija plazmā. Tā rezultātā var paaugstināties QTc intervāla pagarināšanās risks un, ja iespējams, Tibsovo terapijas laikā jāapsver piemērotu alternatīvu līdzekļu, kas nav vidēji spēcīgi vai spēcīgi CYP3A4 inhibitori, lietošana. Ja piemērota alternatīva līdzekļa izmantošana nav iespējama,

pacienti jāārstē piesardzīgi un stingri kontrolējot, vai nepagarinās QTc intervāls. Ja no vidēji spēcīgu vai spēcīgu CYP3A4 inhibitoru lietošanas nav iespējams izvairīties, ivosideniba ieteicamā deva ir jāsamazina līdz 250 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

- Pie vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem pieder aprepitāns, ciklosporīns, diltiazems, eritromicīns, flukonazols, greipfrūti un greipfrūtu sula, izavukonazols un verapamils, atazanavīrs.
- Pie spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem pieder klaritromicīns, itrakonazols, ketokonazols, posakonazols, ritonavīrs un vorikonazols.

Zāles, kas pagarina QTc intervālu

Lietojot vienlaicīgi ar zālēm, kas pagarina QTc intervālu (piemēram, antiaritmiskiem līdzekļiem, fluorhinoloniem, 5-HT₃ receptoru antagonistiem, triazola grupas pretsēnīšu līdzekļiem), var paaugstināties QTc intervāla pagarināšanās risks un, ja vien iespējams, ārstēšanas ar Tibsovo laikā no šādas vienlaicīgas lietošanas ir jāizvairās. Ja piemērota alternatīva līdzekļa izmantošana nav iespējama, pacienti jāārstē piesardzīgi un stingri kontrolējot, vai nepagarinās QTc intervāls (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ivosideniba ietekme uz citām zālēm

Mijiedarbība ar transportvielām

Ivosidenibs inhibē P-gp un spēj inducēt P-gp. Tādēļ tas var izmainīt galvenokārt P-gp transportēto aktīvo vielu (piemēram, dabigatrāna) sistēmisko iedarbību. Dabigatrāna vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ivosidenibs inhibē OAT3, organisko anjonu transportpolipeptīdu 1B1 (OATP1B1) un organisko anjonu transportpolipeptīdu 1B3 (OATP1B3). Tādēļ tas var palielināt OAT3 vai OATP1B1/1B3 substrātu sistēmisko iedarbību. Kad vien iespējams, no OAT3 substrātu (piemēram, benzilpenicilīna, furosemīda) vai jutīgu OATP1B1/1B3 substrātu (piemēram, atorvastatīna, pravastatīna, rosuvastatīna) vienlaicīgas lietošanas ārstēšanas ar Tibsovo laikā ir jāizvairās (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ja piemērota alternatīva līdzekļa izmantošana nav iespējama, pacienti jāārstē piesardzīgi. Ja diferenciācijas sindroma pazīmju/simptomu ārstēšanai klīniski indicēts furosemīds, pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas elektrolītu līdzsvara traucējumi un nepagarinās QTc intervāls.

Enzīmu indukcija

Citohroma P450 (CYP) enzīmi

Ivosidenibs inducē CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 un var inducēt CYP2C19. Līdz ar to tas var samazināt šo enzīmu substrātu sistēmisko iedarbību. Ārstēšanas laikā ar Tibsovo jāapsver piemēroti alternatīvi līdzekļi, kas nav CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 vai CYP2C9 substrāti ar šauru terapeitiskās darbības platumu, vai CYP2C19 substrāti. Ja no šādu zāļu lietošanas nav iespējams izvairīties, jākontrolē, vai nemazinās substrāta efektivitāte (skatīt 5.2. apakšpunktu).

- CYP3A4 substrāti ar šauru terapeitiskās darbības platumu ir alfentanils, ciklosporīns, everolīms, fentanils, pimozijs, hinidīns, sirolīms un takrolīms, atazanavīrs.
- CYP2B6 substrāti ar šauru terapeitiskās darbības platumu ir ciklofosfamīds, ifosfamīds un metadons.
- CYP2C8 substrāti ar šauru terapeitiskās darbības platumu ir paklitaksels, pioglitazons, repaglinīds.
- CYP2C9 substrāti ar šauru terapeitiskās darbības platumu ir fenitoīns un varfarīns.
- CYP2C19 substrāts ir omeprazols.

Tā kā ir sagaidāms pretsēnīšu līdzekļu efektivitātes zudums, itrakonazolu un ketokonazolu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar Tibsovo.

Ivosidenibs var pazemināt hormonālo kontracepcijas līdzekļu sistēmisko koncentrāciju, tādēļ vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās devas ieteicams vienlaicīgi izmantot kontracepcijas barjermetodi (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UGT)

Ivosidenibs spēj inducēt UGT un līdz ar to spēj samazināt šo enzīmu substrātu (piemēram, lamotrigīna, raltegravīra) sistēmisko iedarbību. Tibsovo terapijas laikā jāapsver piemērotu alternatīvu līdzekļu, kas nav UGT substrāti, lietošana. Ja no šādu zāļu lietošanas nav iespējams izvairīties, pacienti ir jākontrolē, vai nemazinās UGT substrāta efektivitāte (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pirms Tibsovo lietošanas uzsākšanas ir jāveic grūtniecības tests un jāizvairās no grūtniecības iestāšanās terapijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu un vīriešiem, kuriem ir partneres ar reproduktīvo potenciālu, ārstēšanas laikā ar Tibsovo un vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās devas jālieto efektīva kontracepcija.

Ivosidenibs var pazemināt hormonālo kontracepcijas līdzekļu sistēmisko koncentrāciju, tādēļ ieteicams vienlaicīgi izmantot citu kontracepcijas metodi, piemēram, barjerkontracepcijas līdzekļus (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Grūtniecība

Pietiekami dati par ivosideniba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Tibsovo nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto efektīvu kontracepciju. Pacientes jāinformē par iespējamo risku auglim, ja šīs zāles tiek lietotas grūtniecības laikā vai ja pacientei (vai ārstētā pacienta partnerei) terapijas laikā vai viena mēneša laikā pēc pēdējās devas lietošanas iestājas grūtniecība.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ivosidenibs un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pētījumi ar dzīvniekiem ivosideniba un tā metabolītu izdalīšanās pienā vērtēšanai nav veikti. Risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem nevar izslēgt.

Barošana ar krūti jāpārtrauc ārstēšanas ar Tibsovo laikā un vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās devas lietošanas.

Fertilitāte

Datu par ivosideniba ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav. Fertilitātes pētījumi ar dzīvniekiem ivosideniba ietekmes novērtēšanai nav veikti. 28 dienas ilgā atkārtotu devu toksicitātes pētījumā tika novērota nevēlama ietekme uz reproduktīvās sistēmas orgāniem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ivosidenibs nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Dažiem pacientiem, kuri lieto ivosidenibu, ir novērots nogurums un reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu), un tas jāņem vērā, vērtējot pacienta spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Pirmreizēji diagnosticētas akūtas mieloleikozes gadījumā kombinācijā ar azacitidīnu

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās nevēlamās blakusparādības bija vemšana (40%), neitropēnija (31%), trombocitopēnija (28%), elektrokardiogrammā pagarināts QT intervāls (21%), bezmiegs (19%).

Biežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija diferenciācijas sindroms (8%) un trombocitopēnija (3%).

Ar ivosideniba un azacitidīna kombināciju ārstētie pacienti ivosideniba lietošanu nevēlamu blakusparādību dēļ pārtrauca 6% gadījumu. Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika pārtraukta zāļu lietošana, bija pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā (1%), bezmiegs (1%), neitropēnija (1%) un trombocitopēnija (1%).

Ivosideniba lietošana nevēlamu blakusparādību dēļ uz laiku tika pārtraukta 35% gadījumu. Biežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ uz laiku tika pārtraukta zāļu lietošana, bija neitropēnija (24%), pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā (7%), trombocitopēnija (7%), leukopēnija (4%) un diferenciācijas sindroms (3%).

Nevēlamu blakusparādību dēļ ivosideniba deva tika samazināta 19% gadījumu. Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika samazināta deva, bija pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā (10%), neitropēnija (8%) un trombocitopēnija (1%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamo blakusparādību biežums ir noteikts, pamatojoties uz pētījuma AG120-C-009 datiem. Šajā pētījumā bija iekļauti 72 pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu AML, kuri tika randomizēti ārstēšanai ar ivosideniba (500 mg dienā) un azacitidīna kombināciju. Tibsovo terapijas ilguma mediāna bija 8 mēneši (diapazons 0,1-40,0 mēneši). Nevēlamo blakusparādību biežums ir norādīts, pamatojoties uz jebkāda cēloņa nevēlamo blakusparādību biežumu, kad daļai nevēlamo blakusparādību var būt citi cēloņi, nevis ivosidenibs, piemēram, slimība, citas zāles vai nesaistīti cēloņi.

Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$). Katrā biežuma grupā zāļu nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Klīniskajā pētījumā AG120-C-009 ziņotās zāļu nevēlamās blakusparādības pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu AML, kuri ārstēti ar ivosidenibu kombinācijā ar azacitidīnu (N=72)

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Diferenciācijas sindroms, leukocitoze, trombocitopēnija, neitropēnija
	Bieži	Leikopēnija
Psihiskie traucējumi	Ļoti bieži	Bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes, reibonis
	Bieži	Perifēriska neiropātija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Vemšana ¹
	Bieži	Sāpes mutes dobumā un rīklē
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Sāpes ekstremitātēs, artrālģija, muguras sāpes

Izmeklējumi	Ļoti bieži	Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā
-------------	------------	---

¹ Grupēts termins ietver vemšanu un rīstīšanos.

Iepriekš ārstēta, lokāli progresējoša vai metastātiska holangiokarcinoma

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās nevēlamās blakusparādības bija nespēks (43%), slikta dūša (42%), sāpes vēderā (35%), caureja (35%), samazināta ēstgriba (24%), ascīts (23%), vemšana (23%), anēmija (19%) un izsitumi (15%).

Biežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija ascīts (2%), hiperbilirubinēmija (2%) un holestātiska dzelte (2%).

Ar ivosidenibu ārstētie pacienti terapiju nevēlamu blakusparādību dēļ pārtrauca 2% gadījumu. Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika pārtraukta šo zāļu lietošana, bija ascīts (1%) un hiperbilirubinēmija (1%).

Ivosideniba lietošana nevēlamu blakusparādību dēļ uz laiku tika pārtraukta 16% gadījumu. Biežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ uz laiku tika pārtraukta zāļu lietošana, bija hiperbilirubinēmija (3%), paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis (3%), paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis (3%), ascīts (2%) un nespēks (2%).

Nevēlamu blakusparādību dēļ ivosideniba deva tika samazināta 4% gadījumu. Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika samazināta deva, bija pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā (3%) un perifēra neiropātija (1%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamo blakusparādību biežums ir noteikts, pamatojoties uz pētījumu AG120-C-005, kurā bija iekļauti 123 pacienti ar iepriekš ārstētu, lokāli progresējošu vai metastātisku holangiokarcinomu, kuri tika randomizēti ārstēšanai ar 500 mg ivosideniba vienu reizi dienā. Tibsovo terapijas ilguma mediāna bija 2,8 mēneši (diapazons 0,1-45,1 mēnesis; vidēji (standartnovirze [SN]) 6,7 (8,2) mēneši).

Nevēlamo blakusparādību biežums ir norādīts, pamatojoties uz jebkāda cēloņa nevēlamo blakusparādību biežumu, kad daļai nevēlamo blakusparādību var būt citi cēloņi, nevis ivosidenibs, piemēram, slimība, citas zāles vai nesaistīti cēloņi.

Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$). Katrā biežuma grupā zāļu nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

3. tabula. Klīniskajā pētījumā AG120-C-005 ziņotās zāļu nevēlamās blakusparādības pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku holangiokarcinomu, kuri ārstēti ar ivosidenibu (N=123)

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Anēmija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Perifēra neiropātija, galvassāpes
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Ascīts, caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Holestātiska dzelte, hiperbilirubinēmija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi ¹
	Ļoti bieži	Nogurums

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Kritiens
Izmeklējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs
	Bieži	Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā, paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis, samazināts leikocītu skaits, samazināts trombocītu skaits

¹ Grupētais termins ietver izsitumus, makulopapulozus izsitumus, eritēmu, makulozus izsitumus, ģeneralizētu eksfoliatīvu dermatītu, zāļu izraisītus izsitumus un paaugstinātu jutību pret zālēm.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Diferenciācijas sindroms pacientiem ar akūtu mieloleikozi (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu)

Pētījumā AG120-C-009 no 72 pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu AML, kuri tika ārstēti ar Tibsovo un azacitidīna kombināciju, 14 % radās diferenciācijas sindroms. Neviens pacients nepārtrauca ivosideniba lietošanu diferenciācijas sindroma dēļ, un zāļu lietošanas pārtraukšana uz laiku (3%) pazīmju/simptomu novēršanai bija nepieciešama nelielai daļai pacientu. No 10 pacientiem, kuriem radās diferenciācijas sindroms, visi atlaba pēc ārstēšanas vai pēc Tibsovo lietošanas pārtraukšanas. Laika mediāna līdz diferenciācijas sindroma sākumam bija 20 dienas. Kombinētās terapijas laikā diferenciācijas sindroms sākās laika periodā no 3. līdz 46. dienai pēc terapijas sākuma.

QTc intervāla pagarināšanās (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu)

Pētījumā AG120-C-009 no 72 pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu AML, kuri tika ārstēti ar ivosideniba un azacitidīna kombināciju, par QT intervāla pagarināšanos elektrokardiogrammā tika ziņots 21% pacientu, 11% pacientu radās 3. vai augstākas pakāpes reakcijas. Pamatojoties uz EKG analīzi, atklāja, ka 15% ar ivosideniba un azacitidīna kombināciju ārstēto pacientu, kuriem bija vismaz viens EKG vērtējums pēc terapijas uzsākšanas, QTc intervāls bija > 500 ms, 24% pacientu QTc intervāls salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību bija palielinājies par > 60 ms. Viens procents (1%) pacientu pilnīgi pārtrauca ivosideniba lietošanu, jo elektrokardiogrammā bija pagarināts QT intervāls, zāļu lietošanas pārtraukšana uz laiku un devas samazināšana bija nepieciešama attiecīgi 7% un 10% pacientu. Laika mediāna līdz QT intervāla pagarināšanās sākumam ar ivosidenibu ārstētiem pacientiem bija 29 dienas. QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā parādījās no 1 dienas līdz 18 mēnešiem pēc ārstēšanas uzsākšanas.

Pētījumā AG120-C-005 no 123 pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku holangiokarcinomu, kuri tika ārstēti ar ivosideniba monoterapiju, par QT intervāla pagarināšanos elektrokardiogrammā tika ziņots 10% pacientu, 2% pacientu radās 3. vai augstākas pakāpes reakcijas. Pamatojoties uz EKG analīzi, 2% pacientu QTc intervāls bija > 500 ms, un 5% pacientu bija QTc intervāla pagarināšanās par > 60 ms, salīdzinot ar sākotnējo vērtību. Devas samazināšana pazīmju/simptomu mazināšanai bija nepieciešama 3% pacientu. Laika mediāna līdz QT intervāla pagarināšanās sākumam ar ivosideniba monoterapiju ārstētiem pacientiem bija 28 dienas. QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā parādījās no 1 dienas līdz 23 mēnešiem pēc ārstēšanas uzsākšanas.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Ivosideniba drošums un efektivitāte pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (B un C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav noteikta. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) tika novērota lielāka nevēlamo blakusparādību sastopamības tendence (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā toksicitāte izpaužas kā pastiprinātas ivosideniba nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti stingri jākontrolē un jānodrošina piemērota atbalstoša aprūpe (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Specifiska antidota ivosideniba pārdozēšanas gadījumā nav.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi; izocitrāta dehidrogenāzes (IDH) inhibitori

ATĶ kods: L01XM02

Darbības mehānisms

Ivosidenibs ir mutāciju saturoša IDH1 enzīma inhibitors. Mutāciju saturošais IDH1 pārvērš alfa ketoglutarātu (α -KG) par 2-hidroksiglutarātu (2-HG), kas bloķē šūnu diferenciāciju un veicina gan hematoloģisku, gan nehematoloģisku ļaundabīgu audzēju attīstību. Zināms, ka ivosidenibs spēj samazināt 2-HG veidošanos un atjaunot šūnu diferenciāciju, taču darbības mehānisms visu indikāciju gadījumā nav skaidri zināms.

Farmakodinamiskā iedarbība

Vairākas ivosideniba 500 mg devas dienā pacientiem ar hematoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem un pacientiem, kuriem ir holangiokarcinoma ar IDH1 mutāciju, pazemināja 2-HG koncentrāciju plazmā līdz līmenim, kas līdzīgs veselām pētāmām personām novērotajam līmenim. Kaulu smadzenēs, kas paņemtas no pacientiem ar hematoloģiskām ļaundabīgām slimībām, un audzēja biopsijas materiālā, kas paņemts no pacientiem ar holangiokarcinomu, 2-HG koncentrācijas vidējā (variāciju koeficients, % [CV, %]) pazemināšanās bija attiecīgi 93,1% (11,1%) un 82,2% (32,4%).

Izmantojot ivosideniba koncentrācijas-QTc modeli un pamatojoties uz datu analīzi 173 AML pacientiem, kuri saņēma 500 mg ivosideniba vienu reizi dienā, tika prognozēts, ka no koncentrācijas atkarīgā QTc intervāla pagarināšanās līdzsvara koncentrācijas stāvokļa C_{max} ir aptuveni 17,2 ms (90% TI: 14,7, 19,7). Pamatojoties uz datu analīzi 101 holangiokarcinomas pacientam, kurš saņēma 500 mg ivosideniba dienā, tika novērots, ka no koncentrācijas atkarīgā QTc intervāla pagarināšanās līdzsvara koncentrācijas stāvokļa C_{max} pēc 500 mg dienas devas lietošanas bija aptuveni 17,2 ms (90% TI: 14,3, 20,2) (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Klīniskā efektivitāte

Pirmreizēji diagnosticētas akūtas mieloleikozes gadījumā kombinācijā ar azacitidīnu

Tibsovo efektivitāte un drošums tika vērtēts randomizētā, daudzcentru, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā (AG120-C-009) 146 pieaugušiem pacientiem ar iepriekš neārstētu AML un IDH1 mutāciju, kuriem, pamatojoties uz vismaz vienu no šiem kritērijiem, nebija piemērota intensīva indukcijas ķīmijterapija: vecums 75 gadi vai vairāk, funkcionālā stāvokļa vērtējums pēc Austrumu onkoloģiskās sadarbības grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group*; ECOG) kritērijiem 2, smaga sirds vai plaušu slimība, aknu darbības traucējumi ar bilirubīna līmeni > 1,5 reizes virs normas augšējās robežas, kreatinīna klīrenss < 45 ml/min vai cita blakusslimība. Izmantojot Abbott RealTime™ IDH1 testu, visām pētāmajām personām tika veikta gēna mutācijas analīze, lai centralizēti

apstiprinātu IDH1 mutāciju kaulu smadzenēs un/vai perifērajās asinīs. Pacienti tika randomizēti Tibsovo 500 mg vai atbilstoša placebo iekšķīgai lietošanai vienu reizi dienā kopā ar 75 mg/m² azacitidīna dienā subkutānai vai intravenozai lietošanai 1 nedēļu ik pēc 4 nedēļām līdz pētījuma beigām, slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Ar Tibsovo ārstēto pacientu vecuma mediāna bija 76 gadi (diapazons: 58-84 gadi); 58% bija vīrieši; 21% bija aziāti, 17% bija baltās rases pārstāvji, 61% rases piederība nav norādīta, un ECOG funkcionālais stāvoklis bija 0 (19%), 1 (44%) vai 2 (36%). 75% pacientu bija *de novo* AML. Kopumā pacientiem bija dokumentēts labvēlīgs (4%), vidējs (67%) vai nelabvēlīgs/cita veida (26%) citoģenētiskais risks saskaņā ar pētnieku vērtējumu, pamatojoties uz Nacionālā visaptverošā vēža tīkla (*National Comprehensive Cancer Network*; NCCN) klīniskās prakses vadlīnijām onkoloģijā (2017).

Efektivitāte tika noteikta, pamatojoties uz primāro efektivitātes mērķa kritēriju - dzīvildzi bez notikuma (*event-free survival*; EFS), kas tika rēķināta no randomizācijas datuma līdz terapijas neveiksmei, recidīvam, kas radies pēc remisijas, vai jebkāda cēloņa nāvei. Terapijas neveiksme bija definēta kā nespēja sasniegt pilnīgu remisiju (*complete remission*, CR) līdz 24. nedēļai. Galvenie sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija kopējā dzīvildze (*Overall Survival*, OS), CR rādītājs, CR + CR ar daļēju hematoloģisku atlabšanu (CR + CRh) rādītājs un objektīvās atbildes reakcijas (*objective response rate*, ORR) rādītājs (4. tabula un 1. attēls).

4. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu AML, lietojot kombinācijā ar azacitidīnu

Mērķa kritērijs	Ivosidenibs (500 mg dienā) + azacitidīns N=72	Placebo + azacitidīns N=74
Dzīvildze bez notikuma , notikumi (%)	46 (63,9)	62 (83,8)
Neveiksmīga terapija	42 (58,3)	59 (79,7)
Recidīvs	3 (4,2)	2 (2,7)
Nāve	1 (1,4)	1 (1,4)
Riska attiecība ¹ (95% TI)	0,33 (0,16; 0,69)	
OS notikumi (%)	28 (38,9)	46 (62,2)
OS mediāna (95% TI), mēneši	24,0 (11,3; 34,1)	7,9 (4,1; 11,3)
Riska attiecība ¹ (95% TI)	0,44 (0,27; 0,73)	
CR, n (%)	34 (47,2)	11 (14,9)
95% TI ²	(35,3; 59,3)	(7,7; 25,0)
Izredžu attiecība ³ (95% TI)	4,76 (2,15; 10,50)	
CR + CRh rādītājs, n (%)	38 (52,8)	13 (17,6)
95% TI ²	(40,7; 64,7)	(9,7; 28,2)
Izredžu attiecība ³ (95% TI)	5,01 (2,32; 10,81)	
CR + CRi rādītājs, n (%)	39 (54,2)	12 (16,2)
95% TI ²	(42,0; 66,0)	(8,7; 26,6)
Izredžu attiecība ³ (95% TI)	5,90 (2,69; 12,97)	

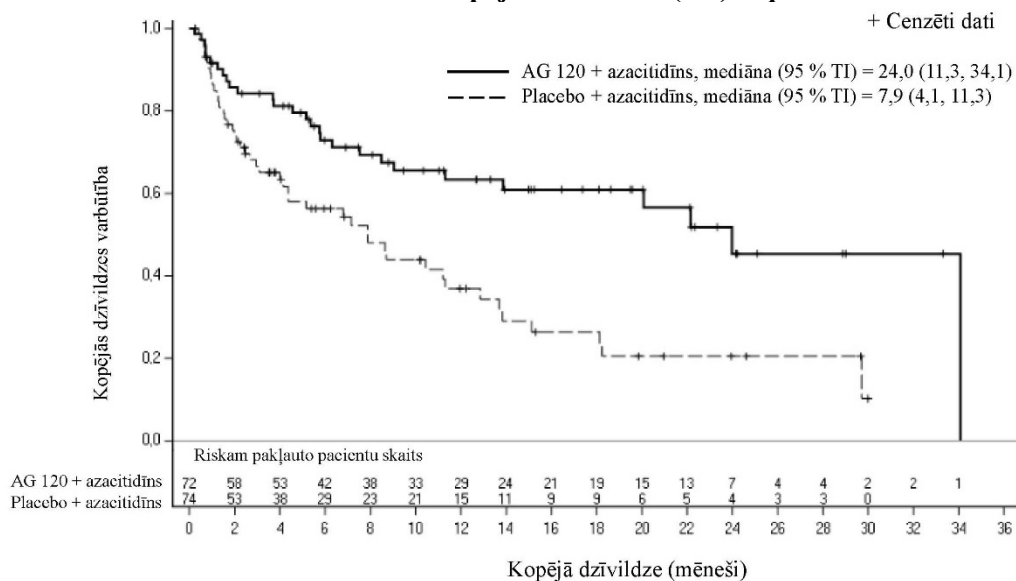
TI: ticamības intervāls; CR = pilnīga remisija (*Complete remission*); CRh = pilnīga remisija ar daļēju hematoloģisku atlabšanu (*Complete remission with partial hematologic recovery*); CRi = pilnīga remisija ar nepilnīgu hematoloģisku atlabšanu (*Complete remission with incomplete hematologic recovery*); OS = kopējā dzīvildze (*Overall survival*); PR = daļēja atbildes reakcija (*Partial response*).

¹ Riska attiecība tiek aprēķināta, izmantojot Koksas proporcionālā riska modeli, kas stratificēts atbilstoši randomizācijas stratifikācijas faktoriem (AML statusam un ģeogrāfiskajam reģionam), izmantojot PBO+AZA kā saucēju.

² Procentu TI tiek aprēķināts, izmantojot *Clopper* un *Pearson* (precīzo binominālo) metodi.

³ Izredžu attiecība tiek aprēķināta pēc *Cochran-Mantel-Haenszel* (CMH) vienādojuma, izmantojot PBO+AZA kā saucēju.

1. attēls. Kopējās dzīvildzes (OS) Kaplan Meier līkne



OS analīze tika aktualizēta, kad bija notikuši 64,2% (N = 95) OS notikumu, un Tibsovo un azacitidīna kombinācijas grupā tika novērota labvēlīga ietekme uz dzīvildzi salīdzinājumā ar placebo un azacitidīna grupu – OS mediāna bija attiecīgi 29,3 mēneši un 7,9 mēneši (RA = 0,42; 95% TI: 0,27-0,65).

Iepriekš ārstēta, lokāli progresējošai vai metastātiska holangiokarcinoma

Tibsovo efektivitāte tika vērtēta randomizētā (2:1), daudzcentru, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 3. fāzes klīniskajā pētījumā (pētījumā AG120-C-005) 185 pieaugušiem pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku holangiokarcinomu ar IDH1 R132 mutāciju, kuriem slimība bija progresējusi pēc vismaz vienas, bet ne vairāk kā divām iepriekš izmantotām terapijas shēmām, tai skaitā pēc vismaz vienas gemcitabīnu vai 5-FU saturošas shēmas, un kuru sagaidāmā dzīvildze bija ≥ 3 mēneši.

Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu 500 mg Tibsovo iekšķīgi vienu reizi dienā vai atbilstošu placebo līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamas toksicitātes attīstībai. Randomizācija tika stratificēta pēc iepriekš lietoto terapijas shēmu skaita (1 vai 2). Piemēroti pacienti, kuri tika randomizēti placebo lietošanai, drīkstēja pāriet uz Tibsovo lietošanu pēc dokumentētas radioloģiskas slimības progresēšanas pētnieka vērtējumā. Izmantojot Oncomine™ Dx Target, visām pētāmajām personām tika veikta gēna mutācijas analīze, lai centralizēti apstiprinātu IDH1 mutāciju audzēja audu biopsijas materiālā.

Vecuma mediāna bija 62 gadi (diapazons: 33-83). Lielākā daļa pacientu bija sievietes (63%), 57% bija baltās rases pārstāvji un 37% ECOG funkcionālais stāvoklis bija 0 (37%) vai 1 (62%). Visi pacienti iepriekš bija saņēmuši vismaz 1 izvēles sistēmisku terapiju un 47% bija saņēmuši divas iepriekšējās izvēles līniju terapijas. Lielākajai daļai pacientu diagnozes noteikšanas brīdī bija intrahepatiska holangiokarcinoma (91%), un 92% bija metastātiska slimība. Abās grupās 70% pacientu bija R132C mutācija, 15% pacientu – R132L mutācija, 12% pacientu – R132G mutācija, 1,6% pacientu – R132S mutācija, bet 1,1% pacientu – R132H mutācija.

Primārais efektivitātes rādītājs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*Progression Free Survival*; PFS) neatkarīga radioloģijas centra (*Independent Radiology Center*; IRC) vērtējumā saskaņā ar Norobežotu audzēju vērtēšanas kritēriju (*Evaluation Criteria in Solid Tumors*; RECIST) v1.1 redakciju, un tas bija definēts kā laiks no randomizācijas līdz slimības progresēšanai vai jebkāda cēloņa nāvei.

Kopējā dzīvildze (*overall survival*, OS) bija sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs. Saskaņā ar protokolu liela daļa (70,5%) placebo grupas pacientu pārgāja uz ārstēšanu ar Tibsovo pēc slimības radioloģiskas progresēšanas pēc pētnieka vērtējuma.

Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 5. tabulā.

5. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku holangiokarcinomu

Mērķa kritērijs	Ivosidenibs (500 mg dienā)	Placebo
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) IRC vērtējumā	N=124	N=61
Notikumi, n (%)	76 (61)	50 (82)
Progresējoša slimība	64 (52)	44 (72)
Nāve	12 (10)	6 (10)
PFS mediāna, mēneši (95% TI)	2,7 (1,6; 4,2)	1,4 (1,4; 1,6)
Riska attiecība (95% TI)¹	0,37 (0,25; 0,54)	
P vērtība²	<0,0001	
PFS rādītājs (%)³		
6 mēneši	32,0	NN
12 mēneši	21,9	NN
	Ivosidenibs (500 mg dienā)	Placebo
Kopējā dzīvildze⁴	N=126	N=61
Nāves gadījumi, n (%)	100 (79)	50 (82)
OS mediāna (mēneši, 95% TI)	10,3 (7,8; 12,4)	7,5 (4,8; 11,1)
Riska attiecība (95% TI)¹	0,79 (0,56; 1,12)	
P vērtība²	0,093	

IRC: neatkarīgs radioloģijas centrs (*Independent Radiology Center*); TI: ticamības intervāls;

NA = nevar aprēķināt.

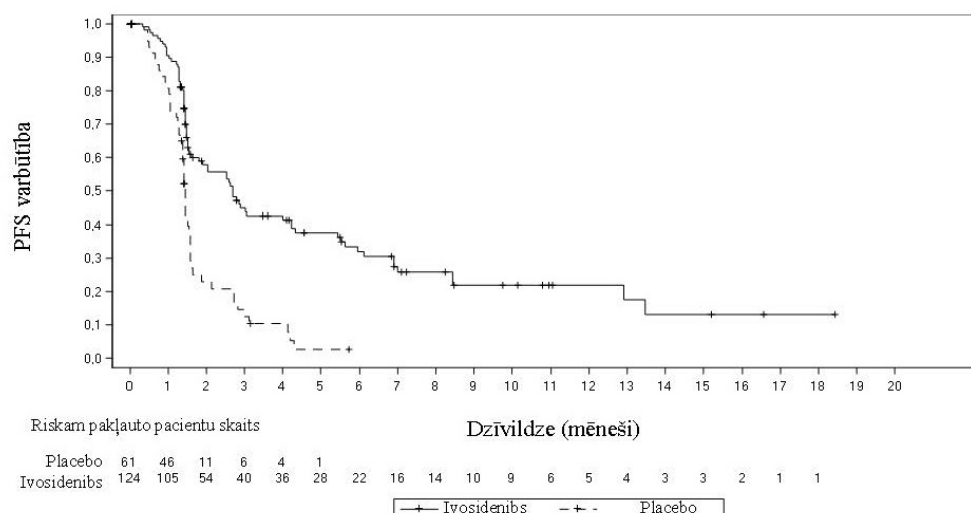
¹ Riska attiecība ir aprēķināta, izmantojot stratificētu Koksas regresijas modeli. Stratifikācijas faktors ir randomizācijas brīdī izmantoto iepriekšējās izvēles terapijas skaits.

² P vērtība ir aprēķināta, izmantojot vienaspusēju stratificētu *log-rank* testu bez korekcijas pēc terapijas grupas maiņas. Stratifikācijas faktors ir randomizācijas brīdī izmantoto iepriekšējās izvēles terapijas skaits.

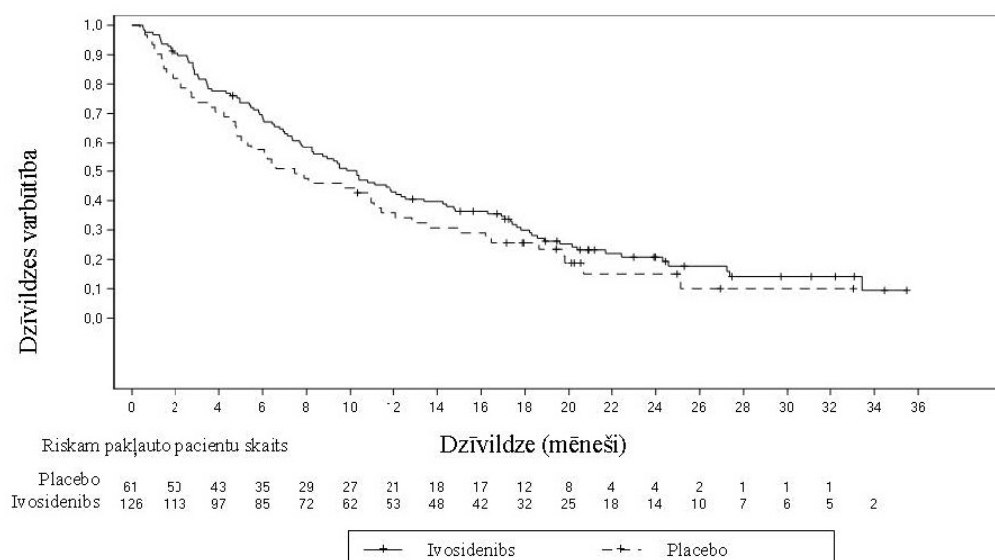
³ Pamatojoties uz *Kaplan-Meier* aprēķinu. Neviens no placebo lietošanai randomizētajiem pacientiem nerasniedza 6 mēnešus ilgu vai ilgāku PFS.

⁴ OS rezultāti ir pamatoti ar OS galīgās analīzes datiem (pamatojoties uz 150 nāves gadījumiem; datu apkopošanas datums: 2020. gada 31. maijs). Šī analīze tika veikta 16 mēnešus pēc PFS galīgās analīzes (datu apkopošanas datums: 2019. gada 31. janvāris).

2. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS) *Kaplan Meier* līkne pēc IRC vērtējuma



3. attēls. Kopējās dzīvildzes *Kaplan Meier* līkne



Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Tibsovo pētījumu rezultātus visās pediatriskās populācijas apakšgrupās akūtas mieloleikozes ārstēšanai un visu pie ļaundabīgo jaunveidojumu kategorijas piederošo slimību (izņemot centrālās nervu sistēmas audzējus, asinsrades un limfoido audu jaunveidojumus) un centrālās nervu sistēmas ļaundabīgo jaunveidojumu ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ivosideniba klīniskās farmakoloģijas raksturošanai ir izmantoti pavisam 10 klīniskie pētījumi. Pieci pētījumi ir veikti veselām pētāmajām personām, un 3 pētījumi ir veikti pacientiem ar progresējošiem ļaundabīgiem audzējiem, tai skaitā 2 pētījumi pacientiem ar holangiokarcinomu. Divi pētījumi ir veikti pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu AML, kuri saņēma ivosidenibu kombinācijā ar azacitidīnu. Farmakokinētiskie mērķa kritēriji ir novērtēti, izmantojot plazmu un urīnu. Farmakodinamiskie mērķa kritēriji ir novērtēti plazmā, urīnā, audzeju biopsijas materiālā un kaulu smadzenēs (pētījumos, kas veikti tikai pacientiem ar progresējošiem ļaundabīgiem audzējiem).

Ivosideniba 500 mg devas farmakokinētika līdzsvara koncentrācijā pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu AML un holangiokarcinomu bija līdzīga.

Uzsūkšanās

Pēc vienas 500 mg devas iekšķīgas lietošanas laika mediāna līdz $C_{\max}$ sasniegšanai ($T_{\max}$) pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu AML, kuri tika ārstēti ar ivosideniba un azacitidīna kombināciju, un holangiokarcinomas pacientiem bija aptuveni 2 stundas.

Pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu AML, kuri tika ārstēti ar ivosideniba (500 mg dienas deva) un azacitidīna kombināciju, vidējā $C_{\max}$ līdzsvara koncentrācijā bija 6145 ng/ml (CV%: 34), un vidējā AUC līdzsvara koncentrācijā bija 106 326 ng·h/ml (CV%: 41).

Pacientiem ar holangiokarcinomu vidējā $C_{\max}$ bija 4060 ng/ml (%CV: 45) pēc vienas 500 mg devas lietošanas un 4799 ng/ml (CV%: 33) līdzsvara koncentrācijā, lietojot 500 mg dienā. AUC bija 86 382 ng·h/ml (CV%: 34).

Uzkrāšanās koeficienti bija aptuveni 1,6 attiecībā uz AUC un 1,2 attiecībā uz $C_{\max}$ pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu AML, kuri tika ārstēti ar ivosideniba un azacitidīna kombināciju, un aptuveni 1,5 attiecībā uz AUC un 1,2 attiecībā uz $C_{\max}$ pacientiem ar holangiokarcinomu; viena mēneša laikā, lietojot 500 mg ivosideniba dienā. Līdzsvara koncentrācija plazmā tika sasniegta 14 dienu laikā, lietojot zāles vienu reizi dienā.

Nozīmīga ivosideniba $C_{\max}$ paaugstināšanās (par aptuveni 98%; 90% TI: 79, 119) un $AUC_{\inf}$ palielināšanās (par aptuveni 25%) tika novērota pēc vienas devas lietošanas kopā ar treknu maltīti (aptuveni 900-1000 kalorijas, 56-60% tauku) veselām pētāmām personām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, ivosideniba vidējais šķietamais izkļedes tilpums līdzsvara koncentrācijā (V_c/F) ir 3,20 l/kg (CV%: 47,8) pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu AML, kuri tika ārstēti ar ivosideniba un azacitidīna kombināciju, un 2,97 l/kg (CV%: 25,9) pacientiem ar holangiokarcinomu, kuri tika ārstēti ar ivosidenibu monoterapijā.

Biotransformācija

Veselām pētāmajām personām ivosidenibs bija galvenais (> 92%) kopējo radioaktivitāti plazmā veidojošais savienojums. Tas tiek metabolizēts galvenokārt oksidācijas rezultātā, ko lielākoties nodrošina CYP3A4, un mazākā mērā N-dealkilēšana un hidrolīze.

Ivosidenibs inducē CYP3A4 (tai skaitā pats savu metabolismu), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 un var inducēt CYP2C19 un UGT. Līdz ar to tas var samazināt šo enzīmu substrātu sistēmisko iedarbību (skatīt 4.4., 4.5. un 4.6. apakšpunktu).

Ivosidenibs *in vitro* inhibē P-gp un spēj inducēt P-gp. Tādēļ tas var izmainīt galvenokārt P-gp transportēto aktīvo vielu sistēmisko iedarbību (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

In vitro dati liecina, ka ivosidenibs spēj inhibēt OAT3, OATP1B1 un OATP1B3 klīniski nozīmīgā koncentrācijā un līdz ar to var palielināt OAT3, OATP1B1 vai OATP1B3 substrātu sistēmisko iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eliminācija

Pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu AML, kuri tika ārstēti ar ivosideniba un azacitidīna kombināciju, vidējais šķietamais ivosideniba klīrenss līdzsvara koncentrācijā bija 4,6 l/h (35%), un vidējais terminālais eliminācijas pusperiods bija 98 stundas (42%).

Pacientiem ar holangiokarcinomu vidējais šķietamais ivosideniba klīrenss līdzsvara koncentrācijā bija 6,1 l/h (31%), un vidējais terminālais eliminācijas pusperiods bija 129 stundas (102%).

Veselām pētāmām personām 77% no vienas ivosideniba iekšķīgi lietotas devas atklāja fēcēs, 67% no tiem tika atklāti neizmainītā veidā. Aptuveni 17% no vienas iekšķīgi lietotas devas atklāja urīnā, 10% no tiem tika atklāti neizmainītā veidā.

Linearitāte/nelinearitāte

Lietojot no 200 mg līdz 1200 mg vienu reizi dienā (kas 0,4-2,4 reizes pārsniedz ieteicamo devu), ivosideniba AUC palielinājās un $C_{\max}$ paaugstinājās mazāk nekā proporcionāli devai.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem, kuru vecums nepārsniedza 84 gadus, netika novērota klīniski nozīmīga vecuma ietekme uz ivosideniba farmakokinētiku. Dati par ivosideniba farmakokinētiku pacientiem no 85 gadu vecuma nav pieejami (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ($aGF\bar{A} \geq 30$ ml/min/1,73 m²) netika novērota klīniski nozīmīga ietekme uz ivosideniba farmakokinētiku. Ivosideniba farmakokinētika pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($aGF\bar{A} < 30$ ml/min/1,73 m²) vai nieru darbības traucējumiem, kuru dēļ nepieciešama dialīze, nav zināma (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Izmantojot ASV Nacionālā Vēža institūta (NCI) klasifikāciju, pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem netika novērota klīniski nozīmīga ietekme uz ivosideniba farmakokinētiku. Ivosideniba farmakokinētika pacientiem, kuriem ir pirmreizēji diagnosticēta AML vai holangiokarcinoma, kā arī vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi, nav zināma (skatīt 4.2. apakšpunktu). Dati par FK pacientiem ar aknu darbības traucējumiem atbilstoši *Child Pugh* klasifikācijai nav pieejami.

Cita

Pamatojoties uz dzimumu, rasi, ķermeņa masu vai ECOG funkcionālo stāvokli, netika novērota klīniski nozīmīga ietekme uz ivosideniba farmakokinētiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Drošuma farmakoloģija

Pierādījumi par ivosideniba spēju pagarināt QT intervālu tika iegūti *in vitro* un *in vivo* preklīniskajos pētījumos, ja plazmā bija sasniegts klīniski nozīmīgs līmenis.

Atkārtotu devu toksicitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem klīniski nozīmīgas iedarbības gadījumā ivosidenibs izraisīja hematoloģiskas patoloģijas (hipocelularitāti kaulu smadzenēs, limfoīdo audu izsīkumu, samazinātu eritrocītu masu vienlaicīgi ar ekstramedulāru asinsradi liesā), gastrointestinālu toksicitāti, atrades vairogdziedzerī (folikulāro šūnu hipertrofiju/hiperplāziju žurkām), aknu toksicitāti (paaugstinātu transamināžu līmeni, palielinātu ķermeņa masu, hepatocelulāru hipertrofiju un nekrozi žurkām un ar hepatocelulāru hipertrofiju saistītu palielinātu aknu masu mērkājiem) un atrades nierēs (kanāliņu vakuolizāciju un nekrozi žurkām). Asinsrades sistēmā, kuņģa un zarnu traktā un nierēs novērotā toksiskā ietekme ar laiku izzuda, savukārt toksiskā ietekme uz aknām, liesu un vairogdziedzeri tika novērota arī pēc atlabšanas perioda beigām.

Genotoksicitāte un kancerogēnēze

Tradicionālos *in vitro* un *in vivo* genotoksicitātes testos ivosidenibs nebija mutagēnisks vai klastogēnisks. Kancerogenitātes pētījumi ar ivosidenibu nav veikti.

Toksiska ietekme uz reproduktīvo funkciju un attīstību

Fertilitātes pētījumi ar ivosidenibu nav veikti. 28 dienas ilgā atkārtotu devu toksicitātes pētījumā žurku mātītēm, lietojot nepanesamas devas, kas aptuveni 1,7 reizes pārsniedz kopējo klīnisko iedarbību (pamatojoties uz AUC), tika novērota dzemdes atrofija, kas izzuda pēc 14 dienas ilga atlabšanas perioda. Tēviņiem, lietojot nepanesamas devas, kas aptuveni 1,2 reizes pārsniedz kopējo klīnisko iedarbību (pamatojoties uz AUC), priekšlaicīgi eitanāzijai pakļautiem dzīvniekiem tika novērota sēklinieku deģenerācija.

Embriofetālās attīstības pētījumos ar žurkām bez toksiskas ietekmes uz mātīti novēroja mazāku augļa ķermeņa masu un aizkavētu skeleta pārkaulošanos. Trušiem tika novērota toksiska ietekme uz mātīti, spontāni aborti, samazināta augļa ķermeņa masa, biežāki embriju un augļu zaudēšanas gadījumi pēc implantācijas, aizkavēta skeleta pārkaulošanās un iekšējo orgānu attīstības novirzes (maza liesa). Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka ivosidenibs šķērso placentāro barjeru un ir nosakāms augļa plazmā. Žurkām un trušiem līmenis bez nelabvēlīgas ietekmes uz embriofetālo attīstību bija attiecīgi 0,4 un 1,4 reizes augstāks par kopējo klīnisko iedarbību (pamatojoties uz AUC).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Hipromelozes acetāta sukcināts
Koloidāls silīcija dioksīds, bezūdens
Magnija stearāts
Nātrija laurilsulfāts (E487)

Apvalks

Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Laktozes monohidrāts
Triacetīns
Indigokarmīna alumīnija laka (E132)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna (PP) aizdari un ar polietilēnu (PE) pārklātu un indukcijas siltumā apstrādātu uzliktni. Katrā pudelē ir 60 apvalkotās tabletes un silikagela desikants ABPE traukā.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1728/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2023. gada 4. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms Tibsovo laišanas katras dalībvalsts tirgū reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ir jāvienojas ar nacionālo kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formu, tostarp par saziņas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem un visiem citiem šīs programmas aspektiem.

Izglītojošās programmas mērķauditorija ir AML slimnieki, kuriem ir parakstīts Tibsovo, un tās mērķis ir sniegt papildu informāciju par svarīgo atklāto risku, kāds saistīts ar diferenciācijas sindromu.

Katrā dalībvalstī, kurā tiek izplatīts Tibsovo, RAĪ nodrošinās turpmāk aprakstītā izglītojošā komplekta izsniegšanu visiem pacientiem, kuri, domājams, lieto Tibsovo:

Pacientam paredzētais informācijas komplekts:

- Lietošanas instrukcija pacientam
- Pacienta brīdinājuma kartīte:
 - AML slimniekam paredzēta informācija, ka Tibsovo lietošana var izraisīt diferenciācijas sindromu.
 - Drošuma apdraudējuma pazīmju vai simptomu apraksts, kā arī norādes par to, kādos gadījumos ir jāmeklē medicīniska palīdzība, ja ir radušās aizdomas par diferenciācijas sindromu.
 - Veselības aprūpes speciālistiem, kas jebkurā brīdī var pacientam sniegt medicīnisku palīdzību, tai skaitā neatliekamu medicīnisku palīdzību, paredzēts brīdinājums, ka pacients lieto Tibsovo.
 - Tā ārstējošā ārsta kontaktinformācija, kurš pacientam ir parakstījis Tibsovo.
 - Norādījums, ka kartīte pastāvīgi jānēsā sev līdzi un jāuzrāda visiem veselības aprūpes speciālistiem.

Pacienta brīdinājuma kartīte tiks pievienota iepakojumam, un tās saturs tiks saskaņots kā marķējuma teksts (III pielikums).

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tibsovo 250 mg apvalkotās tabletes
ivosidenibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 250 mg ivosideniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Desikantu nedrīkst norīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
France

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1728/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Tibsovo 250 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tibsovo 250 mg apvalkotās tabletes
ivosidenibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 250 mg ivosideniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Desikantu nedrīkst norīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Les Laboratoires Servier

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1728/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PACIENTA BRĪDINĀJUMA KARTĪTES SATURS

PACIENTA BRĪDINĀJUMA KARTĪTE – AKŪTA MIELOLEIKOZE

Tibsovo 250 mg apvalkotās tabletes
ivosidenibum

Informācija pacientam, kurš lieto zāles akūtas mieloleikozes ārstēšanai

Šī pacienta brīdinājuma kartīte satur Jums un veselības aprūpes speciālistiem paredzētu svarīgu informāciju par Tibsovo.

- Vienmēr nēsājiet šo kartīti sev līdzi.
- Visiem ārstiem, farmaceitiem un medmāsām pastāstiet, ka Jūs lietojat Tibsovo.
- Ja Jums rodas kāds no turpmāk uzskaitītajiem simptomiem, nekavējoties sazinieties ar veselības aprūpes speciālistu un parādiet viņam šo pacienta brīdinājuma kartīti.
- Pārliedzinieties, ka lietojat šīs kartītes jaunāko variantu (versiju). Tas ir kartītes variants, kāds pievienots pēdējai Jums izsniegtajai tablešu kastītei.

Par Jūsu ārstēšanu

- Tibsovo lieto akūtas mieloleikozes (AML) ārstēšanai pieaugušajiem, un tas jālieto kombinācijā ar citām pretvēža zālēm, ko sauc par azacitidīnu. Tibsovo paraksta tikai pacientiem, kuru AML šūnās ir radušās izmaiņas (notikusi mutācija) IDH1 olbaltumvielā.
- Tibsovo var izraisīt **nopietnas blakusparādības**, tajā skaitā nozīmīgus traucējumus, ko sauc par **diferenciācijas sindromu**.
- Ja diferenciācijas sindroms netiek ārstēts, tas var būt dzīvībai bīstams.
- Pacientiem ar AML diferenciācijas sindroms ir radies 46 dienu laikā pēc Tibsovo lietošanas sākuma.

Nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, ja Jums ir radušies jebkuri no turpmāk uzskaitītajiem diferenciācijas sindroma **simptomiem**:

- drudzis,
- klepus,
- apgrūtināta elpošana,
- izsitumi,
- samazināta urinēšana,
- reibonis vai noreibuma sajūta,
- strauja ķermeņa masas palielināšanās,
- roku vai kāju pietūkums.

Sīkāku informāciju skatīt Tibsovo lietošanas instrukcijā.

Veselības aprūpes speciālistiem paredzēta informācija

- Pacientiem, kuri saņēmuši terapiju ar Tibsovo, ir radies diferenciācijas sindroms, kas neārstēšanas gadījumā var būt dzīvībai bīstams un izraisīt nāvi.
- Pacientiem ar AML diferenciācijas sindroms ir radies 46 dienu laikā pēc Tibsovo lietošanas sākuma.
- Diferenciācijas sindroms ir saistīts ar strauju mieloīdo šūnu dalīšanos un diferenciēšanos. Tā simptomi ir:

neinfekcioza leukocitoze, perifēriska tūska, paaugstināta ķermeņa temperatūra, aizdusa, izsvīdums pleirā, hipotensija, hipoksija, plaušu tūska, pneimonīts, izsvīdums perikardā, izsitumi, hipervolēmija, audzēja sabrukšanas sindroms un paaugstināts kreatinīna līmenis.

- Ja ir aizdomas, ka pacientam ir radies diferenciācijas sindroms, ir jāievada sistēmiskas darbības kortikosteroīdi un jāsāk hemodinamikas kontrole, kas jāturpina līdz brīdim, kad simptomi ir izzuduši, vai vismaz 3 dienas.

Sīkāku informāciju skatīt Tibsovo zāļu aprakstā.

Lūdzu, aizpildiet šo sadaļu

Pacienta vārds, uzvārds: _____

Dzimšanas datums: _____

Tibsovo lietošanas sākuma datums un deva: _____

Zāles parakstījušā ārsta/ slimnīcas kontaktinformācija ārkārtas situācijā: _____

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Tibsovo 250 mg apvalkotās tabletes *ivosidenibum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai medmāšai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet to citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Tibsovo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tibsovo lietošanas
3. Kā lietot Tibsovo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tibsovo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Tibsovo un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Tibsovo

Tibsovo satur aktīvo vielu ivosidenibu. Tās ir zāles noteikta veida vēža ārstēšanai, ja tā šūnās ir mutācija (izmaiņas) gēnā, kas nosaka olbaltumvielas IDH1 veidošanos; šai olbaltumvielai ir liela nozīme šūnām nepieciešamās enerģijas iegūšanā. Ja *IDH1* gēnā ir mutācija, izmaiņas ir arī olbaltumvielā IDH1, un tā nedarbojas pilnvērtīgi. Tā rezultātā šūnā rodas izmaiņas un var rasties vēzis. Tibsovo bloķē mutāciju saturošo IDH1 olbaltumvielas formu un palīdz aizkavēt vai apstādināt vēža augšanu.

Kādam nolūkam Tibsovo lieto

Tibsovo lieto, lai ārstētu pieaugušos, kuriem ir:

- akūta mieloleikoze (AML). Lietojot pacientiem ar AML, Tibsovo tiks dots kombinācijā ar citām pretvēža zālēm, ko sauc par azacitidīnu;
- žultsvadu vēzis (ko sauc arī par holangiokarcinomu). Tibsovo vienu pašu (monoterapijā) lieto, lai ārstētu pacientus, kuriem žultsvadu vēzis ir izplatījies uz citām ķermeņa daļām un kuri iepriekš ir saņēmuši vismaz vienu vēža ārstēšanas kursu.

Tibsovo lieto tikai pacientiem, kuriem AML vai žultsvadu vēzis ir saistīts ar izmaiņām (mutāciju) olbaltumvielā IDH1.

2. Kas Jums jāzina pirms Tibsovo lietošanas

Pirms izlemt, vai šīs zāles ir Jums piemērotas, ārsts veiks analīzi, lai noskaidrotu, vai Jums ir mutācija olbaltumvielā IDH1.

Nelietojiet Tibsovo šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret **ivosidenibu** vai kādu **citu** (6. punktā minēto) šo zāļu **sastāvdaļu**;
- ja Jūs jau lietojat tādas zāles kā dabigatrans (zāles, ko lieto asins recekļu jeb trombu veidošanās profilaksei), divšķautņu asinszāle (augu valsts līdzeklis depresijas un trauksmes mazināšanai), rifampicīns (zāles baktēriju izraisītu infekciju ārstēšanai) vai noteiktas zāles epilepsijas ārstēšanai (piemēram, karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns);
- ja Jums ir iedzimts sirdsdarbības traucējums, ko sauc par “iedzimtu pagarināta QTc intervāla sindromu”;
- ja Jums ģimenes anamnēzē ir pēkšņa nāve vai patoloģiska vai neregulāra sirdsdarbība sirds apakšējos kambaros;
- ja Jums ir smaga sirds elektriskās aktivitātes patoloģija, kas ietekmē sirds ritmu un ko sauc par QTc intervāla pagarināšanos.

Nelietojiet Tibsovo, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, konsultējaties ar ārstu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Diferenciācijas sindroms pacientiem ar AML

Pacientiem ar AML Tibsovo var izraisīt nopietnu komplikāciju, ko sauc par **diferenciācijas sindromu**. Šis sindroms ietekmē asins šūnas un neārstēšanas gadījumā var būt dzīvībai bīstams.

Nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, ja pēc Tibsovo lietošanas Jums rodas kāds no šādiem simptomiem:

- drudzis,
- klepus,
- apgrūtināta elpošana,
- izsitumi,
- samazināta urinēšana,
- reibonis vai neskaidra sajūta galvā,
- strauja ķermeņa masas palielināšanās,
- roku vai kāju pietūkums.

Šie simptomi var liecināt par diferenciācijas sindromu.

Šajā komplektā ir pacienta brīdinājuma kartīte, kas vienmēr jānēsā sev līdzi. Tajā ir svarīga Jums un Jūsu veselības aprūpes speciālistiem paredzēta informācija par to, kā rīkoties, ja Jums rodas kāds no diferenciācijas sindroma simptomiem (skatīt 4. punktu).

QTc intervāla pagarināšanās

Tibsovo var izraisīt nopietnus traucējumus, ko sauc par **QTc intervāla pagarināšanos** un kas var izraisīt neregulāru sirdsdarbību un dzīvībai bīstamu aritmiju (patoloģisku sirds elektrisko aktivitāti, kas ietekmē sirdsdarbības ritmu). Pirms Tibsovo lietošanas un tās laikā ārstam jāpārbauda Jūsu sirds elektriskā aktivitāte (skatīt “Regulārās pārbaudes”).

Ja pēc Tibsovo lietošanas Jums rodas reibonis, neskaidra sajūta galvā, sirdsklauves vai ģībonis, **nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības** (skatīt arī 4. punktu).

Ārstēšanas laikā pirms jebkādu jaunu zāļu lietošanas uzsākšanas pastāstiet ārstiem, ka Jūs lietojat Tibsovo, jo šīs zāles var paaugstināt patoloģiska sirdsdarbības ritma risku.

Ja Jums rodas kāda no iepriekš minētajām nopietnajām blakusparādībām, ārsts Jums to ārstēšanai var nozīmēt citas zāles un likt Jums uz laiku pārtraukt vai pavisam izbeigt Tibsovo lietošanu.

Pirms Tibsovo lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir **sirdsdarbības traucējumi** vai **patoloģisks elektrolītu** (piemēram, nātrijs, kālijs, kalcija vai magnija) **līmenis**;
- ja Jūs **lietojat noteiktas zāles, kas var ietekmēt sirdsdarbību** (piemēram, zāles, ko lieto aritmijas novēršanai un ko sauc par antiaritmiskiem līdzekļiem, dažas antibiotikas, dažus pretsēnīšu līdzekļus un zāles, ko lieto sliktas dūšas un vemšanas novēršanai - skatīt “Citas zāles un Tibsovo”);
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi.

Regulāras pārbaudes

Pirms Tibsovo lietošanas un tās laikā ārsts Jūs rūpīgi kontrolēs. Lai kontrolētu sirdsdarbību, Jums būs regulāri jāreģistrē elektrokardiogramma (EKG; sirds elektriskās aktivitātes pieraksts). EKG Jums reģistrēs pirms Tibsovo lietošanas sākuma, vienu reizi nedēļā pirmās trīs terapijas nedēļas un turpmāk – vienu reizi mēnesī. Atbilstoši ārsta norādījumiem var tikt pierakstīta papildu EKG. Ja sāksiet lietot noteiktas zāles, kas var ietekmēt Jūsu sirdi, Jums EKG tiks reģistrēta pirms jauno zāļu lietošanas uzsākšanas un tās laikā, ja nepieciešams.

Pirms Tibsovo lietošanas uzsākšanas un regulāri pēc tam Jums tiks veikta arī asins analīze.

Ja nepieciešams, ārsts var samazināt Jūsu lietoto Tibsovo devu, uz laiku vai pavisam pārtraukt Tibsovo lietošanu.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav informācijas par to lietošanu šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Tibsovo

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, jo tās var pavājināt Tibsovo iedarbību vai paaugstināt blakusparādību risku, vai arī Tibsovo var ietekmēt šo citu zāļu iedarbības veidu.

Īpaši Jums **jāpastāsta ārstam**, ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm, lai ārsts varētu izlemt, vai Jūsu ārstēšana ir jāmaina:

- **antibiotikas**, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai (piemēram, eitromicīns, klaritromicīns, benzilpenicilīns, ciprofloksacīns, levofloksacīns);
- **varfarīns** (lieto asins recēkļu veidošanās novēršanai);
- **zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai** (piemēram, itraconazols, ketokonazols, flukonazols, izavukonazols, posakonazols, vorikonazols);
- **zāles, kas ietekmē Jūsu sirdsdarbību** un ko sauc par antiaritmiskiem līdzekļiem (piemēram, diltiazems, verapamils, hinidīns);
- **zāles, ko lieto sliktas dūšas un vemšanas apturēšanai** un ko sauc par pretvemšanas līdzekļiem (piemēram, aprepitāns, ondansetrons, tropisetrons, granisetrons);
- **zāles, ko lieto pēc orgānu transplantācijas** un ko sauc par imūnsupresantiem (piemēram, ciklosporīns, everolīms, sirolīms, takrolīms);
- **zāles, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai** (piemēram, raltegravīrs, ritonavīrs, atazanavīrs);
- **alfentanils** (lieto anestēzijai operāciju laikā);
- **fentanils** (lieto stipru sāpju gadījumā);
- **pimozīds** (lieto šizofrēnijas ārstēšanai);
- **zāles vēža ārstēšanai** (piemēram, ciklofosfamīds, ifosfamīds, paklitaksels);
- **metadons** (lieto morfīna vai heroīna atkarības vai stipru sāpju gadījumā);
- **zāles, ko lieto 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai** (piemēram, pioglitazons, repaglinīds);
- **omeprazols** (lieto kuņģa čūlu un skābes atvīlņa ārstēšanai);
- **furosemīds** (lieto šķidruma uzkrāšanās (tūskas) ārstēšanai);
- **zāles paaugstināta holesterīna līmeņa pazemināšanai**, ko sauc par statīniem (piemēram, atorvastatīns, pravastatīns, rosuvastatīns);
- **lamotrigīns** (lieto epilepsijas ārstēšanai).

Tibsovo kopā ar uzturu un dzērienu

Ārstēšanas ar Tibsovo laikā **nelietojiet** uzturā greipfrūtus un greipfrūtu sulu, jo tie var ietekmēt šo zāļu iedarbību.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Tibsovo nav ieteicams lietot grūtniecības laikā, jo tas var nodarīt kaitējumu nedzimušajam bērnam. Sievietēm reproduktīvajā vecumā pirms Tibsovo lietošanas uzsākšanas ir jāveic grūtniecības tests un jāizvairās no grūtniecības iestāšanās terapijas laikā.

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ja Jums Tibsovo lietošanas laikā iestājas grūtniecība, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai medmāsu.

Kontracepcija

Tibsovo nedrīkst lietot grūtniecības laikā, jo tas var kaitēt nedzimušajam bērnam. Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, un vīriešiem, kuru partnerēm var iestāties grūtniecība, ārstēšanas ar Tibsovo laikā un vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās devas jālieto efektīva kontracepcija, lai novērstu grūtniecības iestāšanos.

Tibsovo var pārtraukt hormonālo kontracepcijas līdzekļu pilnvērtīgu iedarbību. Ja Jūs lietojat vai Jūsu partnere lieto hormonālo kontracepciju (piemēram, kontracepcijas tabletes, kontracepcijas plāksterus vai implantus), lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos, Jums noteikti ir **jāizmanto arī barjermetode** (piemēram, prezervatīvi vai diafragma). Konsultējieties ar ārstu vai medmāsu par Jums piemērotāko kontracepcijas metodi.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Tibsovo izdalās mātes pienā. Ārstēšanas ar Tibsovo laikā un vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās devas lietošanas **nebarojiet bērnu ar krūti**.

Fertilitāte

Nav zināms, vai Tibsovo ietekmē fertilitāti. Ja raizējaties par savu fertilitāti Tibsovo lietošanas laikā, konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles nedaudz ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli, lietot instrumentus vai apkalpot mehānismus. Ja Jūs pēc Tibsovo lietošanas nejūtaties labi, nevadiet transportlīdzekli, nelietojiet nekādus instrumentus un neapkalpoiet mehānismus, līdz atkal jūtaties labi.

Tibsovo satur laktozi un nātriju

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Tibsovo

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Ieteicamā deva ir **2 tabletes** (500 mg ivosidenība) vienreiz dienā aptuveni **vienā un tajā pašā laikā katru dienu**.

Ārsts Jums var likt lietot **1 tableti** (250 mg ivosidenība), ja Jūs **lietojat dažas citas zāles** vai lai Jums būtu **labāka dažu iespējamo blakusparādību panesamība**.

- Lietojiet tabletes **tukšā dūšā**. Pārtiku nedrīkst uzņemt **2 stundas pirms** un **1 stundu pēc** tablešu lietošanas.

- Norijiet tabletes nesasmalcinātā veidā, uzdzerot ūdeni.
- **Nedrīkst** norīt pudelē esošo **desikantu**. Desikants palīdz pasargāt tabletes no mitruma (skatīt 5. un 6. punktu).
- Ja Jums pēc parastās devas lietošanas ir vemšana, **nelietojiet** papildu tabletes. Lietojiet nākamo devu, kā ierasts nākamajā dienā.

Ja esat lietojis Tibsovo vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis vairāk tablešu, nekā ārsts Jums nozīmējis, **steidzami vērsieties pēc medicīniskās palīdzības** un paņemiet līdzīgu zāļu pudeli.

Ja esat aizmirsis lietot Tibsovo

Ja esat izlaidis devu vai neesat to lietojis ierastajā laikā, lietojiet tabletes, tiklīdz iespējams, ja vien 12 stundu laikā nav jālieto nākamā deva. **Nelietojiet** divas devas 12 stundu laikā. Lietojiet nākamo devu, kā ierasts nākamajā dienā.

Cik ilgi lietot Tibsovo

Jums šo zāļu lietošana jāturpina, līdz ārsts liek to lietošanu pārtraukt. **Nepārtrauciet** tablešu lietošanu, ja vispirms neesat konsultējies ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Ja Jums rodas kāda no turpmāk minētajām blakusparādībām, steidzami vērsieties pēc medicīniskās palīdzības. Turpmāk uzskaitītie simptomi var būt saistīti ar nopietniem traucējumiem, ko sauc par **diferenciācijas sindromu** un **QTc intervāla pagarināšanos**. Tie abi var būt bīstami dzīvībai.

- Diferenciācijas sindroms

Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, ja Jums rodas kāds no šādiem simptomiem:

- drudzis,
- klepus,
- apgrūtināta elpošana,
- izsitumi,
- samazināta urinēšana,
- reibonis vai neskaidra sajūta galvā,
- strauja ķermeņa masas palielināšanās,
- roku vai kāju pietūkums.

Dažu vai visu šo simptomu rašanās var liecināt par sarežģījumu, ko sauc par diferenciācijas sindromu (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem).

Pacientiem ar AML diferenciācijas sindroms radās laikā līdz 46 dienām pēc Tibsovo lietošanas sākuma.

- Sirdsdarbības ritma traucējumi (QTc intervāla pagarinājums)

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja sajūtat sirdsdarbības pārmaiņas vai Jums rodas reibonis, neskaidra sajūta galvā vai ģībonis. Šie simptomi var liecināt par sirdsdarbības traucējumiem, ko sauc par QT intervāla pagarinājumu (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem).

Citas blakusparādības

Pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no šīm blakusparādībām.

Pacientiem ar AML

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- vemšana;
- neitropēnija (mazs neitrofilo leukocītu skaits; tie ir balto asins šūnu veids, kas apkarot infekcijas);
- trombocitopēnija (mazs trombocītu skaits asinīs, kura dēļ var rasties asiņošana vai veidoties zilumi);
- leukocitoze (liels balto asins šūnu leukocītu skaits asinīs);
- bezmiegs (miega traucējumi);
- sāpes ekstremitātēs, locītavu sāpes;
- galvassāpes;
- reibonis;
- muguras sāpes.

Bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 100 cilvēkiem):

- sāpes mutē vai rīklē;
- perifēriska neiropātija (roku un kāju nervu bojājums, kas izraisa sāpes vai nejutību, dedzināšanas vai tirpšanas sajūtu);
- leukopēnija (mazs balto asins šūnu leukocītu skaits).

Pacientiem ar žultsvadu vēzi

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- nespēks;
- slikta dūša;
- sāpes vēderā;
- caureja;
- samazināta ēstgriba;
- ascīts (šķidrums uzkrāšanās vēdera dobumā);
- vemšana;
- anēmija (mazs sarkano asins šūnu eritrocītu skaits);
- galvassāpes;
- izmainīti aknu funkcionālo testu rezultāti (paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis);
- perifēriska neiropātija (roku un kāju nervu bojājums, kura dēļ rodas sāpes vai nejutība, dedzināšanas vai tirpšanas sajūta);
- izsitumi;
- paaugstināts bilirubīna (sarkano asins šūnu eritrocītu noārdīšanās produkta) līmenis asinīs, kura dēļ var rasties ādas un acu dzelte.

Bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 100 cilvēkiem):

- samazināts balto asins šūnu leukocītu skaits;
- samazināts trombocītu skaits;
- izmainīti aknu funkcionālo testu rezultāti (paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis);
- kritieni;
- hiperbilirubinēmija (augsts bilirubīna līmenis asinīs);
- holestatiska dzelte (žults uzkrāšanās, kuras dēļ āda un acis iekrāsojas dzeltenā krāsā).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Tibsovo

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles etiķetes un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma. Glabāt desikantu pudelē (skatīt 6. punktu).

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tibsovo satur

- Aktīvā viela ir ivosidenibs. Katra tablete satur 250 miligramus ivosideniba.
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, hipromelozes acetāta sukcināts, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts, nātrija laurilsulfāts (E487), hipromeloze, titāna dioksīds (E171), laktozes monohidrāts, triacetīns un indigokarmīna alumīnija laka (E132) (skatīt 2. punktu "Tibsovo satur laktozi un nātriju").

Tibsovo ārējais izskats un iepakojums

- Zilas, ovālas, apvalkotas tabletes ar iespaidumu "IVO" vienā pusē un "250" otrā pusē.
- Tibsovo ir pieejams plastmasas pudelēs pa 60 apvalkotajām tabletēm, un tajās ir arī desikants. Pudeles ir iepakotas kartona kastītēs; katrā kastītē ir 1 pudele.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Francija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.