

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tibsovo 250 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 250 mg ta' ivosidenib.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha lactose monohydrate ekwivalenti għal 9.5 mg ta' lactose (ara sezzjoni 4.4).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli blu, f'għamla ovali, miksija b'rita b'daqs ta' madwar 18 mm bħala tul, imnaqqxa b'"IVO" fuq naħa waħda u "250" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Tibsovo flimkien ma' azacitidine huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'lewkimja majelojde akuta (AML) li tkun għadha kif ġiet dijanjostikata b'mutazzjoni R132 ta' ižoċitrat deidroġenażi-1 (IDH1) li mhumiex eliġibbli biex jingħataw kimoterapija ta' induzzjoni standard (ara sezzjoni 5.1).

Il-monoterapija b'Tibsovo hija indikata għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kolanġjokarċinoma lokalment avvanzata jew metastatika b'mutazzjoni R132 ta' IDH1 li qabel kienu ttrattati b'mill-inqas linja waħda preċedenti ta' terapija sistemika (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda taħt is-superviżjoni ta' tobba b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

Qabel ma jieħdu Tibsovo, il-pazjenti jrid ikollhom konferma ta' mutazzjoni R132 ta' IDH1 bl-użu ta' test dijanjostiku xieraq.

Pożoloġija

Lewkimja majelojde akuta

Id-doża rakkomandata hija 500 mg ivosidenib (żewġ pilloli ta' 250 mg) li jittieħdu mill-ħalq darba kuljum.

Ivosidenib għandu jinbeda fiċ-Ċiklu 1 Jum 1 flimkien ma' azacitidine b'75 mg/m² tal-erja tas-superfiċe tal-ġisem, ġol-vina jew taħt il-ġilda, darba kuljum fil-Jiem 1-7 ta' kull ċiklu ta' 28 jum. L-ewwel ċiklu ta' trattament ta' azacitidine għandu jingħata f'100 % tad-doża. Huwa rakkomandat li l-pazjenti jiġu ttrattati għal minimu ta' sitt ċikli.

Għall-pożoloġija u l-metodu ta' amministrazzjoni ta' azacitidine, jekk jogħġbok irreferi għall-informazzjoni shiha tal-prodott għal azacitidine.

It-trattament għandu jitkompla sal-progressjoni tal-marda jew sakemm it-trattament ma tkunx aktar tollerat mill-pazjent.

Kolangjokarċinoma

Id-doża rakkomandata hija 500 mg ivosidenib (2 x 250 mg pilloli) meħuda oralment darba kuljum.

It-trattament għandu jitkompla sal-progressjoni tal-marda jew sakemm it-trattament ma tkunx aktar tollerat mill-pazjent.

Doži maqbuża jew imdewma

Jekk doża tinqabeż jew ma titteħdx fil-ħin tas-soltu, il-pilloli għandhom jittieħdu mill-aktar fis possibbli fi żmien 12-il siegħa wara d-doża maqbuża. M'għandhomx jittieħdu żewġ doži fi żmien 12-il siegħa. Il-pilloli għandhom jittieħdu bħas-soltu l-għada.

Jekk doża tiġi rimettata, m'għandhomx jittieħdu pilloli ta' sostituzzjoni. Il-pilloli għandhom jittieħdu bħas-soltu l-għada.

Il-prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel l-għoti u l-monitoraġġ

Qabel il-bidu tat-trattament, għandha ssir elettrokardjogramma (ECG). Il-QT ikkoreġut (QTc) tat-tħabbat tal-qalb għandu jkun inqas minn 450 msec qabel il-bidu tat-trattament u, fil-preżenza ta' QR anormali, il-prattikanti għandhom jivvalutaw mill-ġdid bir-reqqa l-benefiċċju/ir-riskju li jinbeda ivosidenib. Fil-każ li t-titwil fl-intervall tal-QTc ikun bejn 480 msec u 500 msec, il-bidu tat-trattament b'ivosidenib għandu jibqa' eċċezzjonali u jkun akkumpanjat minn monitoraġġ mill-qrib.

Għandu jsir ECG qabel il-bidu tat-trattament, mill-inqas darba fil-ġimgħa matul l-ewwel 3 ġimgħat ta' terapija u mbagħad kull xahar minn hemm 'il quddiem jekk l-intervall tal-QTc jibqa' ≤ 480 msec. L-anormalitajiet fl-intervall tal-QTc għandhom jiġu ġestiti minnufih (ara Tabella 1 u sezzjoni 4.4). F'każ ta' sintomatoloġija suġġestiva, għandha ssir ECG kif indikat klinikament.

L-għoti fl-istess ħin ta' prodotti mediċinali magħrufa li jtaqlu l-intervall tal-QTc, jew inibituri moderati jew qawwija ta' CYP3A4 jista' jżid ir-riskju ta' titwil fl-intervall tal-QTc u għandu jiġi evitat kull meta jkun possibbli waqt it-trattament b'Tibsovo. Il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati b'kawtela u mmonitorjati mill-qrib għal titwil fl-intervall tal-QTc jekk l-użu ta' alternattiva xierqa ma jkunx possibbli. Għandha ssir ECG qabel l-għoti flimkien, monitoraġġ kull ġimgħa għal mill-inqas 3 ġimgħat u mbagħad kif indikat klinikament (ara hawn taħt u sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 4.8).

L-għadd shiħ ta' ċelloli tad-demem u kimiki tad-demem għandhom jiġu vvalutati qabel il-bidu ta' Tibsovo, mill-inqas darba fil-ġimgħa għall-ewwel xahar ta' trattament, darba kull ġimgħatejn għat-tieni xahar, u f'kull vista medika għat-tul tat-terapija kif indikat klinikament.

Modifikazzjonijiet fid-doża għall-għoti fl-istess ħin ta' inibituri moderati jew qawwija ta' CYP3A4

Jekk l-użu ta' inibituri moderati jew qawwija ta' CYP3A4 ma jkunx jista' jiġi evitat, id-doża rakkomandata ta' ivosidenib għandha titnaqqas għal 250 mg (pillola waħda ta' 250 mg) darba kuljum. Jekk l-inibitur moderat jew qawwi ta' CYP3A4 jitwaqqaf, id-doża ta' ivosidenib għandha tiżdied

għal 500 mg wara mill-inqas hames nofs ħajjiet tal-inibitur ta' CYP3A4 (ara hawn fuq u sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Modifikazzjonijiet fid-doża u rakkomandazzjonijiet tal-ġestjoni għal reazzjonijiet avversi

Tabella 1 - Modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandati għal reazzjonijiet avversi

Reazzjoni avversa	Azzjoni rakkomandata
Sindrome ta' differenzazzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5)	- Jekk ikun hemm suspett ta' sindrome ta' differenzazzjoni, agħti kortikosteroidi sistemici għal tal-inqas 3 ijiem u naqqas ftit ftit wara li s-sintomi jgħaddu biss. It-twaqqif prematur jista' jirriżulta f'rikorrenza tas-sintomi. - Ibda monitoraġġ emodinamiku sakemm is-sintomi jgħaddu u għal tal-inqas 3 ijiem. - Interrompi Tibsovo jekk is-sinjali/sintomi severi jippersistu għal aktar minn 48 siegħa wara l-bidu tal-kortikosteroidi sistemici. - Kompli t-trattament b'500 mg ivosidenib darba kuljum meta s-sinjali/sintomi jkunu moderati jew aktar baxxi u mat-titjib fil-kundizzjoni klinika.
Lewkoċitozi (għadd taċ-ċelloli bojod tad-demmm > $25 \times 10^9/L$ jew żieda assoluta fl-għadd totali taċ-ċelloli bojod tad-demmm > $15 \times 10^9/L$ mil-linja bażi, ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).	- Ibda t-trattament b'hydroxycarbamide skont l-istandards istituzzjonali tal-kura u tal-lewkaferezi kif indikat klinikament. - Naqqas ftit ftit hydroxycarbamide wara li l-lewkoċitozi qalbset għall-aħjar jew tgħaddi biss. It-twaqqif prematur jista' jirriżulta f'rikorrenza. - Interrompi Tibsovo jekk il-lewkoċitozi ma tkunx qalbset għall-aħjar wara l-bidu ta' hydroxycarbamide. - Kompli t-trattament b'500 mg ivosidenib darba kuljum meta l-lewkoċitozi tkun għaddiet.
Titwil fl-intervall tal-QTc > 480 sa 500 msec (Grad 2, ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 4.8)	- Immonitorja u ssupplimenta l-livelli tal-elettroliti kif indikat klinikament. - Analizza u aġġusta l-prodotti mediċinali konkometanti b'effetti magħrufa li jtaqlu l-intervall tal-QTc (ara sezzjoni 4.5). - Interrompi Tibsovo sakemm l-intervall tal-QTc jirritorna għal ≤ 480 msec. - Kompli t-trattament b'500 mg ivosidenib darba kuljum wara li l-intervall tal-QTc jirritorna għal ≤ 480 msec. - Immonitorja l-ECGs mill-inqas darba fil-ġimgħa għal 3 ġimgħat u kif indikat klinikament wara r-ritorn tal-intervall tal-QTc għal ≤ 480 msec.
Titwil fl-intervall tal-QTc > 500 msec (Grad 3, ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 4.8)	- Immonitorja u ssupplimenta l-livelli tal-elettroliti kif indikat klinikament. - Analizza u aġġusta l-prodotti mediċinali konkometanti b'effetti magħrufa li jtaqlu l-intervall tal-QTc (ara sezzjoni 4.5). - Interrompi Tibsovo u mmonitorja ECG kull 24 siegħa sakemm l-intervall tal-QTc jirritorna fil-medda ta' 30 msec tal-linja bażi jew għal ≤ 480 msec. - F'każ ta' titwil tal-intervall QTc ta' > 550 msec, minbarra l-interruzzjoni ta' ivosidenib diġà skedata, ikkunsidra li tpoġġi lill-pazjent taħt monitoraġġ

Tabella 1 - Modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandati għal reazzjonijiet avversi

Reazzjoni avversa	Azzjoni rakkomandata
	elettrokardjografiku kontinwu sakemm QTc jerga' lura għal valuri ta' < 500 msec. - Kompli t-trattament b'250 mg ivosidenib darba kuljum wara li l-intervall tal-QTc jirritorna għall-medda ta' 30 msec tal-linja bażi jew għal ≤ 480 msec. - Immonitorja l-ECGs mill-inqas darba fil-gimgha għal 3 gimghat u kif indikat klinikament wara li l-intervall tal-QTc jirritorna għall-medda ta' 30 msec tal-linja bażi jew għal ≤ 480 msec. - Jekk tigi identifikata etjologija alternattiva għat-titwil fl-intervall tal-QTc, id-doża tista' tizdied għal 500 mg ivosidenib darba kuljum.
Titwil fl-intervall tal-QTc b'sinjali/sintomi ta' aritmija ventrikolari ta' periklu għall-ħajja. (Grad 4, ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 4.8)	Waqqaf it-trattament b'mod permanenti.
Reazzjonijiet avversi oħra ta' Grad 3 jew ogħla	- Interrompi Tibsovo sakemm it-tossicità tgħaddi għal Grad 1 jew inqas, jew għal-linja bażi, imbagħad kompli b'500 mg kuljum (tossicità ta' Grad 3) jew 250 mg kuljum (tossicità ta' Grad 4). - Jekk terġa' titfaċċa t-tossicità ta' Grad 3 (għat-tieni darba), naqqas id-doża ta' Tibsovo għal 250 mg kuljum sakemm tgħaddi t-tossicità, imbagħad kompli b'500 mg kuljum. - Jekk terġa' titfaċċa t-tossicità ta' Grad 3 (għat-tielet darba), jew terġa' titfaċċa tossicità ta' Grad 4, waqqaf Tibsovo.

Grad 1 huwa ħafif, Grad 2 huwa moderat, Grad 3 huwa sever, Grad 4 huwa ta' periklu għall-ħajja.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti anzjani (età ta' ≥ 65 sena) (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2). Ma hemm l-ebda data disponibbli għal pazjenti li għandhom 85 sena jew aktar.

Indeboliment tal-kliwi

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif ($\text{eGFR} \geq 60$ sa < 90 mL/min/1.73 m²) jew moderat ($\text{eGFR} \geq 30$ sa < 60 mL/min/1.73 m²). Ma gietx determinata doża rakkomandata għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever ($\text{eGFR} < 30$ mL/min/1.73 m²). Tibsovo għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever u din il-popolazzjoni ta' pazjenti għandha tigi mmonitorjata mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (classi A ta' Child-Pugh). Ma gietx determinata doża rakkomandata għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat u sever (classijiet B u C ta' Child-Pugh). Tibsovo għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat u sever u din il-popolazzjoni ta' pazjenti għandha tigi mmonitorjata mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Tibsovo fit-tfal u fl-adolexxenti ta' età ta' < 18 -il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Tibsovo huwa għal użu orali.

Il-pilloli jittieħdu darba kuljum bejn wieħed u iehor fl-istess hin kuljum. Il-pazjenti ma għandhom jieklu xejn għal sagħtejn qabel u sa siegħa wara li jieħdu l-pilloli (ara sezzjoni 5.2). Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ mal-ilma.

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jevitaw li jieħdu l-grapefruit u l-meraq tal-grapefruit waqt it-trattament (ara sezzjoni 4.5). Il-pazjenti għandhom jingħataw parir ukoll biex ma jibilgħux id-dessikant tal-ġell tas-silika li jinsab fil-flixkun tal-pillola (ara sezzjoni 6.5).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

L-ġhoti fl-istess hin ta' indutturi qawwija ta' CYP3A4 jew dabigatran (ara sezzjoni 4.5).

Sindromu kongenitali ta' QT twil.

Storja fil-familja ta' mewt għal għarrieda jew ta' aritmija ventrikolari polimorfika.

Intervall tal-QT/QTc > 500 msec, irrispettivament mill-metodu ta' korrezzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Sindrome ta' differenzazzjoni f'pazjenti b'lewkimja majelojde akuta

Ġie rrapportat sindrome ta' differenzazzjoni wara t-trattament b'ivosidenib (ara sezzjoni 4.8). Is-sindrome ta' differenzazzjoni jista' jkun ta' periklu għall-ħajja jew fatali jekk ma jiġix ittrattat (ara hawn taht u sezzjoni 4.2). Is-sindrome ta' differenzazzjoni huwa assoċjat ma' proliferazzjoni u differenzazzjoni rapidi taċ-ċelloli majelojdi. Is-sintomi jinkludu: lewkoċitozi mhux infettiva, edema periferali, deni, qtugħ ta' nifs, effużjoni plewrali, pressjoni baxxa, ipoksja, edema pulmonari, pulmonite, effużjoni perikardjali, raxx, ammont eċċessiv ta' fluwidu, sindrome tal-lisi tat-tumur u zieda fil-kreatinina.

Il-pazjenti iridu jiġu infurmati dwar is-sinjali u s-sintomi tas-sindrome ta' differenzazzjoni, jingħataw parir biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom minnufih jekk dawn isehħu u jiġu avżati bil-bżonn li jżommu il-kard ta' twissija għall-pazjent dejjem fuqhom.

Jekk ikun hemm suspett ta' sindrome ta' differenzazzjoni, agħti kortikosteroidi sistemici u ibda monitoraġġ emodinamiku sakemm is-sintomi jgħaddu u għal minimu ta' 3 ijiem.

Jekk tiġi osservata lewkoċitozi, ibda t-trattament b'hydroxycarbamide skont l-istandards istituzzjonali tal-kura u tal-lewkaferezi kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.5).

Naqqas ftit ftit il-kortikosteroidi u hydroxycarbamide wara li s-sintomi jgħaddu biss. Is-sintomi tas-sindrome ta' differenzazzjoni jistgħu jergħu jifjaċċaw bi twaqqif prematur tat-trattament b'kortikosteroidi u/jew hydroxycarbamide. Interrompi t-trattament b'Tibsovo jekk sinjali/sintomi severi jippersistu għal aktar minn 48 siegħa wara l-bidu ta' kortikosteroidi sistemici u kompli t-trattament b'500 mg ivosidenib darba kuljum meta s-sinjali/sintomi jkunu moderati jew aktar baxxi u mat-titjib fil-kundizzjoni klinika tal-pazjent.

Titwil fl-intervall tal-QTc

Ġie rrapportat titwil fl-intervall tal-QTc wara t-trattament b'ivosidenib (ara sezzjoni 4.8).

Għandha ssir ECG qabel il-bidu tat-trattament, mill-inqas darba fil-gimgha matul l-ewwel 3 ġimgħat ta' terapija u mbagħad kull xahar minn hemm 'il quddiem jekk l-intervall tal-QTc jibqa' ≤ 480 msec (ara sezzjoni 4.2). Kwalunkwe anormalità għandha tiġi ġestita fil-pront (ara sezzjoni 4.2). F'każ ta' sintomatologija sugġestiva, għandha ssir ECG kif indikat klinikament. F'każ ta' rimettar qawwi u/jew dijarea, għandha ssir valutazzjoni ta' anormalitajiet fl-elettroliti fis-serum, speċjalment l-ipokalemija u l-magnesium.

Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati bir-riskju ta' titwil tal-QT, is-sintomi u s-sinjali tiegħu (palpitazzjonijiet, sturdament, sinkope jew saħansitra arrest kardijaku) u jingħataw parir biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom minnufih jekk dawn isehħu.

L-għoti fl-istess hin ta' prodotti mediċinali magħrufa li jtaqlu l-intervall tal-QTc, jew inibituri moderati jew qawwija ta' CYP3A4 jistgħu jżidu r-riskju ta' titwil fl-intervall tal-QTc u għandhom jiġu evitati kull meta jkun possibbli waqt it-trattament b'Tibsovo. Il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati b'kawtela u mmonitorjati mill-qrib għal titwil fl-intervall tal-QTc jekk l-użu ta' alternattiva xierqa ma jkunx possibbli. Għandha ssir ECG qabel l-għoti flimkien, monitoraġġ kull ġimgħa għal mill-inqas 3 ġimgħat u mbagħad kif indikat klinikament. Id-doża rakkomandata ta' ivosidenib għandha titnaqqas għal 250 mg darba kuljum jekk l-użu ta' inibituri moderati jew qawwija ta' CYP3A4 ma jkunx jista' jiġi evitat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Jekk l-għoti ta' furosemide (substrat ta' OAT3) ikun indikat klinikament għall-ġestjoni tas-sinjali/sintomi tas-sindrome ta' differenzazzjoni, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal zbilanċi fl-elettroliti u għal titwil fl-intervall tal-QTc.

Il-pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiva jew b'anormalitajiet fl-elettroliti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, b'monitoraġġ perjodiku tal-ECGs u tal-elettroliti, waqt it-trattament b'ivosidenib.

It-trattament b'Tibsovo għandu jitwaqqaf b'mod permanenti jekk il-pazjenti jiżviluppaw titwil fl-intervall tal-QTc b'sinjali jew sintomi ta' aritmija ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.2).

Ivosidenib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'livelli ta' albumina taħt il-medda normali jew pazjenti b'piż baxx.

Indeboliment tal-kliewi sever

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ivosidenib ma ġewx determinati f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever ($eGFR < 30$ mL/min/1.73 m²). Tibsovo għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever u din il-popolazzjoni ta' pazjenti għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ivosidenib ma ġewx stabbiliti f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat u sever (classijiet B u C ta' Child-Pugh). Tibsovo għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat u sever u din il-popolazzjoni ta' pazjenti għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Tibsovo għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (classi A ta' Child-Pugh) (ara sezzjoni 4.8).

Substrati ta' CYP3A4

Ivosidenib jinduċi CYP3A4 u jista', għalhekk, inaqqas l-espożizzjoni sistemika għal sottostrati ta' CYP3A4. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal telf ta' effikaċja antifungali jekk l-użu ta' itraconazole jew ketoconazole ma jistax jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Nisa li jistgħu joħorġu tqal / kontraċezzjoni

In-nisa' li jistgħu joħorġu tqal għandhom jagħmlu test biex jaraw jekk humiex tqal qabel ma jibdew it-trattament b'Tibsovo u għandhom jevitaw li joħorġu tqal waqt it-terapija (ara sezzjoni 4.6).

In-nisa li jista' joħorġu tqal u l-irġiel b'sieħba li tista' toħroġ tqila għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiv waqt it-trattament b'Tibsovo u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża.

Ivosidenib jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet sistemiċi ta' kontraċettivi ormonali u, għalhekk, huwa rakkomandat l-użu fl-istess ħin ta' metodu ta' kontraċezzjoni barriera (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.6).

Intolleranza għal-lactose

Tibsovo fih il-lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment huwa "ħieles mis-sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Effett ta' prodotti mediċinali ohra fuq ivosidenib

Indutturi qawwija ta' CYP3A4

Ivosidenib huwa substrat ta' CYP3A4. L-ġhoti fl-istess ħin ta' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, St. John's wort (*Hypericum perforatum*)) huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' ivosidenib u huwa kontraindikata waqt it-trattament b'Tibsovo (ara sezzjoni 4.3). Ma sarux studji kliniċi li jevalwaw il-farmakokinetika ta' ivosidenib fil-preżenza ta' induttur ta' CYP3A4.

Inibituri moderati jew qawwija ta' CYP3A4

F'individwi f'saħħithom, l-ġhoti ta' doża waħda ta' 250 mg ivosidenib u 200 mg itraconazole darba kuljum għal 18-il jum żied l-AUV ta' ivosidenib b'169 % (90 % CI: 145, 195) bl-ebda tibdil f' C_{max} . L-ġhoti fl-istess ħin ta' inibituri moderati jew qawwija ta' CYP3A4 iżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' ivosidenib. Dan jista' jżid ir-riskju ta' titwil fl-intervall tal- QT_c u għandhom jiġu kkunsidrati alternattivi xierqa li mhumix inibituri moderati jew qawwija ta' CYP3A4 kull meta jkun possibbli waqt it-trattament b'Tibsovo. Il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati b'kawtela u mmonitorjati mill-qrib għal titwil fl-intervall tal- QT_c jekk l-użu ta' alternattiva xierqa ma jkunx possibbli. Jekk l-użu ta' inibituri moderati jew qawwija ta' CYP3A4 ma jkunx jista' jiġi evitat, id-doża rakkomandata ta' ivosidenib għandha titnaqqas għal 250 mg darba kuljum (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

- Inibituri moderati ta' CYP3A4 jistgħu jinkludu: aprepitant, ciclosporin, diltiazem, erythromycin, fluconazole, grapefruit u meraq tal-grapefruit, isavuconazole, verapamil.
- Inibituri qawwija ta' CYP3A4 jinkludu: clarithromycin, itraconazole, ketoconazole, posaconazole, ritonavir, voriconazole.

Prodotti mediċinali magħrufa li jtawlu l-intervall tal- QT_c

L-ġhoti fl-istess ħin ta' prodotti mediċinali magħrufa li jtawlu l-intervall tal- QT_c (eż. antiaritmiċi, fluworokinoloni, antagonisti tar-riċettur 5-HT₃, triazole antifungali) jista' jżid ir-riskju ta' titwil fl-intervall tal- QT_c u għandu jiġi evitat kull meta jkun possibbli waqt it-trattament b'Tibsovo. Il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati b'kawtela u mmonitorjati mill-qrib għal titwil fl-intervall tal- QT_c jekk l-użu ta' alternattiva xierqa ma jkunx possibbli (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Effett ta' ivosidenib fuq prodotti mediċinali oħra

Interazzjonijiet mat-trasportaturi

Ivosidenib jinibixxi l-P-gp u għandu l-potenzjal li jinduċi l-P-gp. Għalhekk, dan jista' jbidel l-esponiment sistemiku għal sustanzi attivi li huma ttrasportati predominantement minn P-gp (eż. dabigatran). L-għoti fl-istess hin ta' dabigatran huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Ivosidenib jinibixxi OAT3, il-poli-peptida li tittrasporta l-anjoni organiċi 1B1 (OATP1B1) u l-poli-peptida li tittrasporta l-anjoni organiċi 1B3 (OATP1B3). Għalhekk, dan jista' jżid l-esponiment sistemiku għal substrati ta' OAT3 jew OATP1B1/1B3. L-għoti fl-istess hin ta' substrati ta' OAT3 (eż. benzylpenicillin, furosemide) jew substrati sensittivi ta' OATP1B1/1B3 (eż. atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin) għandu jiġi evitat kull meta jkun possibbli waqt it-trattament b'Tibsovo (ara sezzjoni 5.2). Il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati b'kawtela jekk l-użu ta' alternattiva xierqa ma jkunx possibbli. Jekk l-għoti ta' furosemide jkun indikata klinikament għall-ġestjoni tas-sinjali/sintomi tas-sindrome ta' differenzazzjoni, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għall-iżbilanċi fl-elettroliti u għal titwil fl-intervall tal-QTc.

Induzzjoni enzimatika

Enzimi taċ-ċitokromu P450 (CYP)

Ivosidenib jinduċi CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 u jista' jinduċi CYP2C19. Għalhekk, dan jista' jnaqqas l-esponiment sistemiku għal substrati ta' dawn l-enzimi. Għandhom jiġu kkunsidrati alternattivi xierqa li mhumiex substrati ta' CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 jew CYP2C9 b'indici terapewtiku dejjaq, jew substrati ta' CYP2C19 waqt it-trattament b'Tibsovo. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għat-telf tal-effikaċja tas-substrat jekk l-użu ta' tali prodotti mediċinali ma jkunx jista' jiġi evitat (ara sezzjoni 5.2).

- Substrati ta' CYP3A4 b'indici terapewtiku dejjaq jinkludu: alfentanil, ciclosporin, everolimus, fentanyl, pimozone, quinidine, sirolimus, tacrolimus.
- Substrati ta' CYP2B6 b'indici terapewtiku dejjaq jinkludu: cyclophosphamide, ifosfamide, methadone.
- Substrati ta' CYP2C8 b'indici terapewtiku dejjaq jinkludu: paclitaxel, pioglitazone, repaglinide.
- Substrati ta' CYP2C9 b'indici terapewtiku dejjaq jinkludu: phenytoin, warfarin.
- Substrati ta' CYP2C19 jinkludu: omeprazole.

Itraconazole jew ketoconazole ma għandhomx jintużaw flimkien ma' Tibsovo minhabba t-telf mistenni ta' effikaċja antifungali.

Ivosidenib jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet sistemici ta' kontraċettivi ormonali u, għalhekk, huwa rakkomandat l-użu fl-istess hin ta' metodu ta' kontraċezzjoni barriera għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.6).

Uridine diphosphate glucuronosyltransferases (UGTs)

Ivosidenib għandu l-potenzjal li jinduċi UGTs u jista', għalhekk, inaqqas l-esponiment sistemiku għal substrati ta' dawn l-enzimi (eż. lamotrigine, raltegravir). Għandhom jiġu kkunsidrati alternattivi xierqa li mhumiex substrati ta' UGT waqt it-trattament b'Tibsovo. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għat-telf ta' effikaċja tas-substrat ta' UGT jekk l-użu ta' tali prodotti mediċinali ma jkunx jista' jiġi evitat (ara sezzjoni 5.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni

In-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jagħmlu test biex jaraw jekk humiex tqal qabel ma jibdew it-trattament b'Tibsovo u għandhom jevitaw li joħorġu tqal waqt it-terapija (ara sezzjoni 4.4).

In-nisa li jistgħu joħorġu tqal u l-irġiel b'sieħba li tista' toħroġ tqila għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiv waqt it-trattament b'Tibsovo u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża.

Ivosidenib jista' jnaqqas il-koncentrazzjonijiet sistemici ta' kontraċettivi ormonali u, għalhekk, huwa rakkomandat l-użu fl-istess hin ta' metodu ta' kontraċettiv alternattiv bħal kontraċettivi barriera (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.6).

Tqala

M'hemmx biżżejjed data dwar l-użu ta' ivosidenib f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

L-użu ta' Tibsovo mhux irrikmandat waqt it-tqala u fin-nisa li mhumix jużaw kontraċettivi effettivi. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati bir-riskju potenzjali għall-fetu jekk jintuża waqt it-tqala jew jekk pazjenta (jew sieheb mara ta' pazjent raġel ittrattat) toħroġ tqila waqt it-trattament jew matul il-perjodu ta' xahar wara l-aħħar doża.

Treddigh

Mhux magħruf jekk ivosidenib u l-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Ma sarux studji fl-annimali biex tiġi evalwata l-eliminazzjoni ta' ivosidenib u l-metaboliti tiegħu fil-halib. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż.

It-treddigh għandu jieqaf waqt it-trattament b'Tibsovo u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża.

Fertilità

Ma hemm l-ebda data umana dwar l-effett ta' ivosidenib fuq il-fertilità. Ma sar l-ebda studju dwar il-fertilità fl-annimali biex jiġi evalwat l-effett ta' ivosidenib. Ġew osservati effetti mhux mixtieqa fuq l-organi riproduttivi fi studju dwar it-tossicità b'doża ripetuta ta' 28 jum (ara sezzjoni 5.3). Ir-rilevanza klinika ta' dawn l-effetti mhijiex magħrufa.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ivosidenib għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ġew irrappurtati gheja u sturdament f'xi pazjenti li kienu qed jieħdu ivosidenib (ara sezzjoni 4.8) u għandhom jiġu kkunsidrati meta tiġi vvalutata l-hila ta' pazjent biex issuq jew ihaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Lewkimja majelojde akuta li tkun għadha kif ġiet dijanjostikata flimkien ma' azacitidine

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni kienu rimettar (40 %), newtropenija (31 %), tromboċitopenja (28 %), titwil fil-QT tal-elettrokardjogramma (21 %), insomnija (19 %).

Ir-reazzjonijiet avversi serji l-aktar komuni kienu sindrome ta' differenzazzjoni (8 %) u tromboċitopenja (3 %).

F'pazjenti ttrattati b'ivosidenib flimkien ma' azacitidine, il-frekwenza tat-twaqqif ta' ivosidenib minhabba reazzjonijiet avversi kienet ta' 6 %. Ir-reazzjonijiet avversi li wasslu għal twaqqif kienu titwil fil-QT tal-elettrokardjogramma (1 %), insomnija (1 %), newtropsenja (1 %) u tromboċitopenja (1 %).

Il-frekwenza ta' interruzzjoni fid-doża ta' ivosidenib minhabba reazzjonijiet avversi kienet ta' 35 %. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li wasslu għal interruzzjoni fid-doża kienu newtropsenja (24 %), titwil fil-QT tal-elettrokardjogramma (7 %), tromboċitopenja (7 %), lewkopenija (4 %) u sindrome ta' differenzazzjoni (3 %).

Il-frekwenza tat-tnaqqis fid-doża ta' ivosidenib minhabba reazzjonijiet avversi kienet ta' 19 %. Ir-reazzjonijiet avversi li wasslu għal tnaqqis fid-doża kienu titwil fil-QT tal-elettrokardjogramma (10 %), newtropsenja (8 %) u tromboċitopenja (1 %).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi huma bbażati fuq Studju AG120-C-009 li kien jinkludi 72 pazjent b'AML li tkun għadha kif giet dijanjostikata randomizzati għal b'ivosidenib (500 mg kuljum), u ttrattati bih, flimkien ma' azacitidine. It-tul medjan tat-trattament b'Tibsovo kien ta' 8 xhur (medda 0.1 sa 40.0 xahar). Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi huma bbażati fuq frekwenzi ta' avvenimenti avversi minn kull kawża, meta proporzjon tal-avvenimenti għal reazzjoni avversa jista' jkollu kawzi oħra għajr ivosidenib, bħall-marda, prodotti mediċinali oħra jew kawzi mhux relatati.

Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari hafna ($< 1/10\,000$). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 2 - Reazzjonijiet avversi tal-mediċina rrappurtati f'pazjenti b'AML li tkun għadha kif giet dijanjostikata ttrattati b'ivosidenib flimkien ma' azacitidine fl-istudju kliniku AG120-C-009 (N = 72)

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni hafna	Sindrome ta' differenzazzjoni, lewkoċitozi, tromboċitopenja, newtropsenja
	Komuni	Lewkopenija
Disturbi psikjatriċi	Komuni hafna	Insomnija
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna	Ugħigh ta' ras, sturdament
	Komuni	Newropatija periferali
Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna	Rimettar ¹
	Komuni	Ugħigh orofaringali
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni hafna	Ugħigh fl-estrematajiet, artralġja, ugħigh fid-dahar
Investigazzjonijiet	Komuni hafna	Titwil fil-QT tal-elettrokardjogramma

¹ It-terminu migbur jinkludi rimettar u tqalligh.

Kolanġjokarċinoma ttrattata qabel, lokalment avvanzata jew metastatika

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni kienu gheja (43 %), dardir (42 %), ugħigh addominali (35 %), dijarea (35 %), tnaqqis fl-aptit (24 %), axxite (23 %), rimettar (23 %), anemija (19 %) u raxx (15 %).

Ir-reazzjonijiet avversi serji l-aktar komuni kienu axxite (2 %), iperbilirubinimja (2 %), u suffejra kolestatika (2 %).

F'pazjenti ttrattati b'ivosidenib, il-frekwenza tat-twaqqif tat-trattament minhabba reazzjonijiet avversi kienet ta' 2 %. Ir-reazzjonijiet avversi li wasslu għat-twaqqif kienu axxite (1 %) u iperbilirubinimja (1 %).

Il-frekwenza ta' interruzzjoni fid-doża ta' ivosidenib minhabba reazzjonijiet avversi kienet ta' 16 %. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li wasslu għal interruzzjoni fid-doża kienu iperbilirubinimja (3 %), žieda fl-alanina amminotransferazi (3 %), žieda fl-aspartatamminotransferazi (3 %), axxite (2 %) u għeja (2 %).

Il-frekwenza tat-tnaqqis fid-doża ta' ivosidenib minhabba reazzjonijiet avversi kienet ta' 4 %. Ir-reazzjonijiet avversi li wasslu għal tnaqqis fid-doża kienu titwil fil-QT tal-elettrokardjogramma (3 %) u newropatija periferali (1 %).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi huma bbażati fuq Studju AG120-C-005 li kien jinkludi 123 pazjent b'kolangjokarċinoma ttrattata qabel, lokalment avvanzata jew metastatika, randomizzati għal 500 mg ivosidenib darba kuljum, u ttrattati bih. It-tul medjan tat-trattament b'Tibsovo kien ta' 2.8 xhur (medda ta' 0.1 sa 45.1 xhur; medja (devjazzjoni standard [SD]) ta' 6.7 (8.2) xhur).

Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi huma bbażati fuq frekwenzi ta' avvenimenti avversi minn kull kawża, meta proporzjon tal-avvenimenti għal reazzjoni avversa jista' jkollu kawżi oħra għajr ivosidenib, bħall-marda, prodotti mediċinali oħra jew kawżi mhux relatati.

Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari ħafna ($< 1/10\,000$). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 3 - Reazzjonijiet avversi tal-mediċina rrappurtati f'pazjenti b'kolangjokarċinoma lokalment avvanzata jew metastatika ttrattati b'ivosidenib fl-istudju kliniku AG120-C-005 (N = 123)

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Anemija
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Tnaqqis fl-aptit
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Newropatija periferali, uġigh ta' ras
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Axxite, dijarea, rimettar, dardir, uġigh addominali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Suffejra kolestatika, iperbilirubinimja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessut ta' taħt il-ġilda	Komuni ħafna	Raxx ¹
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Għeja
	Komuni	Waqgħa
	Komuni ħafna	Žieda fl-aspartatamminotransferazi, žieda fil-bilirubina fid-demem
Investigazzjonijiet	Komuni	Titwil fil-QT tal-elettrokardjogramma, žieda fl-alanina amminotransferazi, tnaqqis fl-għadd taċ-ċelloli bojod tad-demem, tnaqqis fl-għadd tal-pjastrini

¹ It-terminu miġbur jinkludi raxx, raxx makulopapulari, eritema, raxx makulari, dermatite esfoljattiva ġeneralizzata, cruzzjoni għall-mediċina, u sensitività eċċessiva għall-mediċina.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sindrome ta' differenzazzjoni f'pazjenti b'lewkimja majelojde akuta (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4)

Fl-istudju AG120-C-009, fit-72 pazjent b'AML li tkun għadha kif ġiet dijanjostikata ttrattati b'Tibsovo flimkien ma' azacitidine, 14 % esperjenzaw sindrome ta' differenzazzjoni L-ebda pazjent ma waqqaf it-trattament b'ivosidenib minhabba sindrome ta' differenzazzjoni u kienu meħtieġa interruzzjonijiet fid-doża (3 %) għall-ġestjoni tas-sinjali/sintomi f'minoranza ta' pazjenti. Mill-10 pazjenti li esperjenzaw is-sindrome ta' differenzazzjoni, kollha rkupraw wara t-trattament jew wara interruzzjoni fid-doża ta' Tibsovo. Iż-żmien medju għall-bidu tas-sindrome ta' differenzazzjoni kien ta' 20 jum. Is-sindrome tad-differenzazzjoni seħħ sa minn 3 ijiem u sa 46 jum wara l-bidu tat-trattament matul it-terapija kombinata.

Titwil fl-intervall tal-QTc (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.5)

Fl-istudju AG120-C-009, fit-72 pazjent b'AML li tkun għadha kif ġiet dijanjostikata ttrattati b'ivosidenib flimkien ma' azacitidine, ġie rrapportat titwil fil-QT tal-elettrokardjogramma f'21 %; 11 % esperjenzaw reazzjonijiet ta' Grad 3 jew ogħla. Abbażi tal-analiżi tal-ECGs, 15 % tal-pazjenti ttrattati b'ivosidenib flimkien ma' azacitidine, li kellhom mill-inqas valutazzjoni waħda tal-ECG ta' wara l-linja bażi, instabu li kellhom intervall tal-QTc ta' > 500 msec, 24 % kellhom żieda mill-QTc tal-linja bażi ta' > 60 msec. Wieħed fil-mija (1 %) tal-pazjenti waqqfu t-trattament b'ivosidenib minhabba titwil fil-QT tal-elettrokardjogramma, kienu meħtieġa interruzzjoni u tnaqqis fid-doża f'7 % u 10 % tal-pazjenti, rispettivament. Iż-żmien medju għal bidu tat-titwil tal-QT f'pazjenti ttrattati b'ivosidenib kien ta' 29 jum. It-titwil fil-QT tal-elettrokardjogramma seħħ sa minn jum wieħed u sa 18-il xahar wara l-bidu tat-trattament.

Fl-istudju AG120-C-005, fil-123 pazjent b'kolangjokarċinoma lokalment avvanzata jew metastatika ttrattati b'monoterapija b'ivosidenib, ġie rrapportat titwil fil-QT tal-elettrokardjogramma f'10 %: 2 % esperjenzaw reazzjonijiet ta' Grad 3 jew ogħla. Abbażi tal-analiżi tal-ECGs, 2 % tal-pazjenti kellhom intervall fil-QTc ta' > 500 msec u 5 % titwil fl-intervall tal-QTc ta' > 60 msec mill-linja bażi. Kien meħtieġ tnaqqis fid-doża għall-ġestjoni tas-sinjali/sintomi fi 3 % tal-pazjenti. Iż-żmien medju għall-bidu tat-titwil tal-QT f'pazjenti ttrattati b'monoterapija b'ivosidenib kien ta' 28 jum. It-titwil fil-QT tal-elettrokardjogramma seħħ sa minn jum wieħed u sa 23 xahar wara l-bidu tat-trattament.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ivosidenib ma ġewx determinati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat u sever (klassi B u C ta' Child-Pugh). Ġiet osservata xejra ta' incidenza ogħla ta' reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (klassi A ta' Child-Pugh) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2.).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva, it-tossiċità x'aktarx li tidher bħala aggravar tar-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' ivosidenib (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u pprovduti b'kura ta' appoġġ xierqa (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva ta' ivosidenib.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi; aġenti antineoplastiċi oħrajn
Kodiċi ATC: L01XX62

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ivosidenib huwa inibitur tal-enzima tal-mutant IDH1. Il-mutant IDH1 jikkonverti alpha-ketoglutarate (α -KG) għal 2-hydroxyglutarate (2-HG) li jimblokka d-differenzazzjoni ċellulari u jippromwovi t-tumorigenesi kemm f'tumuri malinni ematoloġiċi kif ukoll mhux ematoloġiċi. Il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' ivosidenib lil hinn mill-kapaċità tiegħu li jirriduċi 2-HG u jirrestawra d-differenzazzjoni ċellulari mhuwiex mifhum bis-sħiħ fl-indikazzjonijiet kollha.

Effetti farmakodinamiċi

Dożi multipli ta' ivosidenib 500 mg kuljum naqsu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' 2-HG f'pazjenti b'tumuri malinni ematoloġiċi u kolangjokarċinoma b'IDH1 b'mutazzjoni għal livelli li jqarrbu lil dawk osservati f'individwi f'saħħithom. Fil-mudullun tal-pazjenti b'tumuri malinni ematoloġiċi u f'bijopsiji tat-tumuri ta' pazjenti b'kolangjokarċinoma, it-tnaqqis medju (% koeffiċjent ta' varjazzjoni [%CV]) fil-konċentrazzjonijiet ta' 2-HG kien ta' 93.1 % (11.1 %) u 82.2 % (32.4 %), rispettivament.

Permezz ta' mudell ta' konċentrazzjoni-QTc ta' ivosidenib, tbassar titwil fl-intervall tal-QT dipendenti fuq il-konċentrazzjoni ta' madwar 17.2 msec (90 % CI: 14.7, 19.7) fl-istat fiss ta' C_{max} ibbażat fuq analiżi ta' 173 pazjent b'AML li ngħataw 500 mg ivosidenib darba kuljum. Ġie osservat titwil fl-intervall tal-QTc dipendenti fuq il-konċentrazzjoni ta' madwar 17.2 msec (90 % CI: 14.3, 20.2) fl-istat fiss ta' C_{max} wara doża ta' 500 mg kuljum ibbażata fuq analiżi ta' 101 pazjent b'kolangjokarċinoma li ngħataw ivosidenib 500 mg kuljum (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Effikaċja klinika

Lewkimja majelojde akuta li tkun għadha kif ġiet dijanjostikata flimkien ma' azacitidine

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Tibsovo ġew evalwati fi studju kliniku randomizzat, multiċentrali, double-blind, ikkontrollat bil-placebo (AG120-C-009) ta' 146 pazjent adult b'AML li ma kinitx ittratta minn qabel b'mutazzjoni IDH1 li kienu ineligibbli għal kimoterapija tal-induzzjoni intensiva, ibbażata fuq mill-inqas waħda mill-kriterji li ġejjin: età ta' 75 sena jew aktar, status ta' prestazzjoni tal-Grupp tal-Onkoloġija Kooperattiv tal-Lvant (ECOG) ta' 2, mard tal-qalb jew tal-pulmun sever, indeboliment tal-fwied b'bilirubin > darba u nofs l-ogħla limitu tan-normal, tneħħija tal-kreatinina < 45 mL/min, jew komorbidità oħra. Saret analiżi tal-mutazzjoni tal-ġeni għall-konferma ċentrali tal-mutazzjoni IDH1 mill-mudullun u/jew mid-demmi periferali għall-individwi kollha li jużaw l-Abbott RealTime™ IDH1 Assay. Il-pazjenti kienu randomizzati biex jingħataw jew Tibsovo 500 mg jew placebo mqabbel mill-ħalq darba kuljum ma' 75 mg/m²/jum taht il-ġilda jew ġol-vina għal ġimgħa kull 4 ġimgħat sa tmiem l-istudju, progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli.

L-età medjana tal-pazjenti ttrattati b'Tibsovo kienet ta' 76 sena (medda: 58 sa 84); 58 % kienu rġiel, 21 % Asjatiċi, 17 % kienu Bojod, 61 % ma ġewx irrappurtati; u kellihom status ta' prestazzjoni tal-ECOG ta' 0 (19 %), 1 (44 %), jew 2 (36 %). Hamsa u sebgħin fil-mija (75 %) tal-pazjenti kellihom AML de novo. B'mod ġenerali, il-pazjenti kienu ddokumentaw riskju ċitogeniku favorevoli (4 %), intermedju (67 %) jew dgħajjef/iehor (26 %) kif ivvalutat mill-investigaturi abbażi tal-linja gwida tal-prattika klinika tan-Network Komprensiv Nazzjonali tal-Kanċer (NCCN) fl-onkoloġija (2017).

L-effikaċja kienet ibbażata fuq il-punt tat-tmiem primarju tal-effikaċja ta' sopravivenza mingħajr avvenimenti (EFS), imkejje mid-data tar-randomizzazzjoni sal-falliment tat-trattament, rikaduta mir-remissjoni, jew mewt bi kwalunkwe kawża. Il-falliment tat-trattament kien definit bħala nuqqas li

tinkiseb remissjoni kompleta (CR) sa ġimgħa 24. Is-sopravivenza globali (OS), ir-rata ta' CR, CR + CR b'rata ta' rkupru ematoloġiku parzjali (CR + Crh) u r-rata ta' rispons oġġettiv (ORR) kienu l-punti tat-tmjem sekondarji ewlenin tal-effikaċja (Tabella 4 u Figura 1).

Tabella 4 - Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'AML li tkun għadha kif ġiet dijanjostikata flimkien ma' azacitidine

Punt tat-tmjem	Ivosidenib (500 mg kuljum) + azacitidine N = 72	Plaċebo + azacitidine N = 74
Sopravivenza mingħajr avvenimenti, avvenimenti (%)	46 (63.9)	62 (83.8)
Falliment tat-trattament	42 (58.3)	59 (79.7)
Rikaduta	3 (4.2)	2 (2.7)
Mewt	1 (1.4)	1 (1.4)
Proporzjon ta' periklu ¹ (95% CI)	0.33 (0.16, 0.69)	
Avvenimenti OS (%)	28 (38.9)	46 (62.2)
OS medjana (95 % CI) xhur	24.0 (11.3, 34.1)	7.9 (4.1, 11.3)
Proporzjon ta' periklu ¹ (95% CI)	0.44 (0.27, 0.73)	
CR, n (%)	34 (47.2)	11 (14.9)
95% CI ²	(35.3, 59.3)	(7.7, 25.0)
Proporzjon ta' probabbiltà ³ (95% CI)	4.76 (2.15, 10.50)	
Rata ta' CR + CRh, n (%)	38 (52.8)	13 (17.6)
95 % CI ²	(40.7, 64.7)	(9.7, 28.2)
Proporzjon ta' probabbiltà ³ (95% CI)	5.01 (2.32, 10.81)	
Rata ta' CR + CRi, n (%)	39 (54.2)	12 (16.2)
95% CI ²	(42.0, 66.0)	(8.7, 26.6)
Proporzjon ta' probabbiltà ³ (95% CI)	5.90 (2.69, 12.97)	

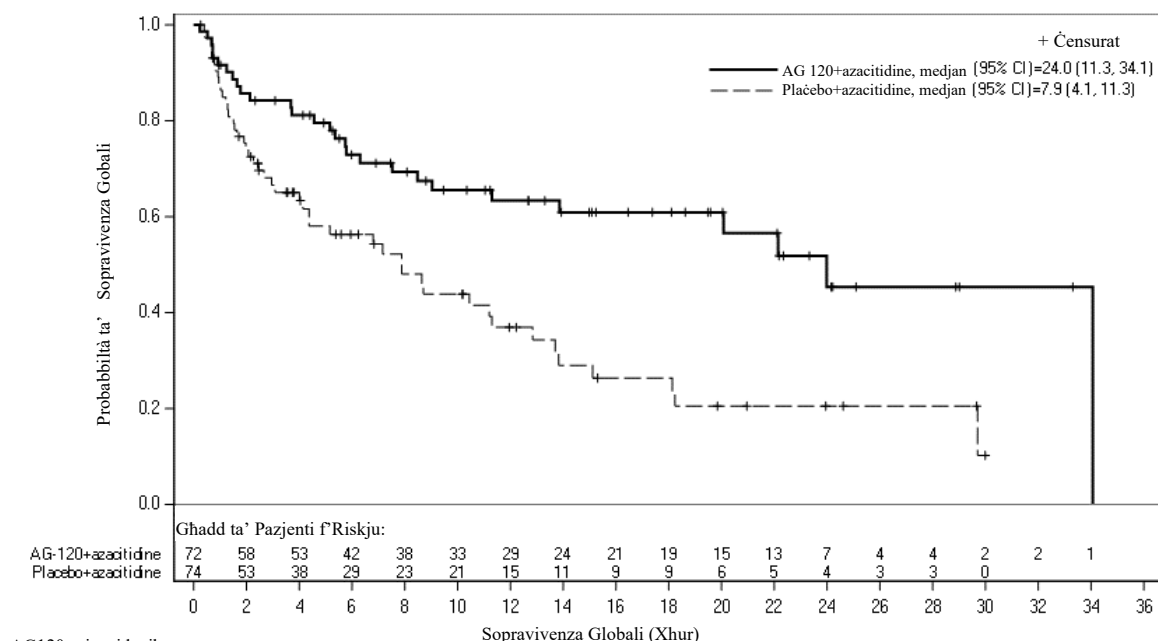
CI: intervall ta' kunfidenza; CR = Remissjoni kompleta; CRh = Remissjoni kompleta b'irkupru ematoloġiku parzjali; CRi = Remissjoni kompleta b'irkupru ematoloġiku mhux komplut; OS = Sopravivenza globali.

¹ Il-proporzjon ta' periklu huwa stmat permezz ta' mudell ta' perikli proporzjonali ta' Cox stratifikat skont il-fatturi ta' stratifikazzjoni tar-randomizzazzjoni (status tal-AML u reġjun ġeografiku) b'plaċebo + azacitidine bħala d-denominatur.

² Is-CI tal-perċentwal huwa kkalkulat bil-metodu Clopper u Pearson (Binomjali eżatt).

³ L-istima ta' Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) għall-proporzjon ta' probabbiltà hija kkalkulata b'plaċebo + azacitidine bħala d-denominatur.

Figura 1: Plot Kaplan Meier tas-sopravivenza globali



Analizi agġornata tal-OS, imwettqa f'64.2 % (N = 95) tal-avvenimenti, ikkonfermat il-benefiċċju li jirċievi s-sopravivenza globali ta' Tibsovo flimkien ma' azacitidine meta mqabbel ma' placebo flimkien ma' azacitidine b'OS medjan ta' 29.3 xhur kontra 7.9 xhur, rispettivament (HR = 0.42; 95% CI: 0.27 sa 0.65).

Kolangjokarċinoma ttrattata qabel, lokalment avvanzata jew metastatika

L-effikaċja ta' Tibsovo giet evalwata fi prova klinika randomizzata (2:1), multiċentrika, double-blind, ikkontrollata bil-placebo, ta' fażi 3 (Studju AG120-C-005) ta' 185 pazjent adult b'kolangjokarċinoma lokalment avvanzata jew metastatika b'mutazzjoni IDH1 R132 li l-marda tagħhom kienet avvanzat wara mill-inqas reġim tat-trattament preċedenti wiehded iżda mhux aktar minn tnejn inkluż mill-inqas reġim wiehded li fih gemcitabine jew 5-FU u sopravivenza mistennija ta' ≥ 3 xhur.

Il-pazjenti kienu randomizzati biex jingħataw jew Tibsovo 500 mg mill-ħalq darba kuljum jew placebo mqabbel sal-progressjoni tal-marda jew sal-iżvilupp ta' tossiċità inaċċettabbli. Ir-randomizzazzjoni kienet stratifikata skont in-numru ta' terapiji preċedenti (1 jew 2). Il-pazjenti eliġibbli li kienu randomizzati għall-placebo thallew jaqilbu biex jingħataw Tibsovo wara progressjoni tal-marda radjogradika dokumentata kif ivvalutata mill-Investigatur. Analizijiet tal-mutazzjoni tal-gene għall-konferma ċentrali tal-mutazzjoni IDH1 mill-bijopsija tat-tumur tat-tessut twettqu fuq l-individwi kollha bl-użu tal-Oncomine™ Dx Target Test.

L-età medjana kienet ta' 62 sena (medda: 33 sa 83 sena). Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu nisa (63 %), 57 % kienu bojod u 37 % kellhom status ta' prestazzjoni tal-ECOG ta' 0 (37 %) jew 1 (62 %). Il-pazjenti kollha ngħataw mill-inqas linja wahda minn qabel ta' terapija sistemika u 47 % ingħataw żewġ linji minn qabel. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kellhom kolangjokarċinoma intra-epatika (91 %) fid-dijanjożi u 92 % kellhom mard metastatiku. Fiż-żewġ ferġhat, 70 % tal-pazjenti kellhom mutazzjoni R132C, 15 % kellhom mutazzjoni R132L, 12 % kellhom mutazzjoni R132G, 1.6 % kellhom mutazzjoni R132S, u 1.1 % kellhom mutazzjoni R132H.

Il-kejl tal-eżitu primarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) kif iddeterminat miċ-Ċentru tar-Radjoloġija Indipendenti (IRC) skont il-Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi (RECIST) v1.1, li ġie ddefinit bħala ż-żmien mir-randomizzazzjoni sal-progressjoni tal-marda jew mewt minhabba kwalunkwe kawża.

Is-sopravivenza globali (OS) kienet punt tat-tmiem sekondarju tal-effikaċja. Kif permess skont il-protokoll, proporzjon kbir (70.5 %) tal-pazjenti fil-fergħa tal-placebo qalbu biex jingħataw Tibsovo wara progressjoni tal-marda radjografika kif ivvalutat mill-Investigatur.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 5.

Tabella 5 - Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'kolangjokarċinoma lokalment avvanzata jew metastatika

Punt tat-tmiem	Ivosidenib (500 mg kuljum)	Placebo
Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) skont il-valutazzjoni tal-IRC	N = 124	N = 61
Avvenimenti, n (%)		
Mard Progressiv	76 (61)	50 (82)
Mewt	64 (52)	44 (72)
	12 (10)	6 (10)
PFS medjana, xhur (95 % CI)	2.7 (1.6, 4.2)	1.4 (1.4, 1.6)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)¹	0.37 (0.25, 0.54)	
Valur p²	< 0.0001	
Rata ta' PFS (%)³		
6 xhur	32.0	NE
12-il xahar	21.9	NE

Tabella 5 - Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'kolonġjokarċinoma lokalment avvanzata jew metastatika

Punt tat-tmiem	Ivosidenib (500 mg kuljum)	Plaċebo
Sopravivenza globali⁴	N = 126	N = 61
Mwiet, n (%)	100 (79)	50 (82)
OS medjana (xhur, 95 % CI)	10.3 (7.8, 12.4)	7.5 (4.8, 11.1)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)¹	0.79 (0.56, 1.12)	
Valur p²	0.093	

IRC: Ċentru tar-Radjoloġija Indipendenti; CI: Intervall ta' Kunfidenza; NE = ma jistax jiġi stmat; OS = Sopravivenza globali.

¹ Il-proporzjon ta' periklu jiġi kkalkulat mill-mudell stratifikat ta' rigressjoni ta' Cox. Il-fattur ta' stratifikazzjoni huwa n-numru ta' linji minn qabel ta' terapija fir-randomizzazzjoni.

² Il-valur p huwa kkalkulat mit-test log-rank stratifikat fuq naħa waħda mingħajr aġġustament għall-qlib. Il-fattur ta' stratifikazzjoni huwa n-numru ta' linji minn qabel ta' terapija fir-randomizzazzjoni.

³ Ibbażat fuq l-istima ta' Kaplan-Meier. L-ebda pazjent randomizzat għall-plaċebo ma kiseb PFS ta' 6 xhur jew aktar.

⁴ Ir-riżultati tal-OS huma bbażati fuq l-analiżi finali tal-OS (abbażi ta 150 mewt; cut-off tad-data: 30 ta' Mejju 2020) li saret 16-il xahar wara l-analiżi finali tal-PFS (cut-off tad-data: 31 ta' Jannar 2019).

Figura 2: Plot Kaplan Meier tas-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) skont l-IRC

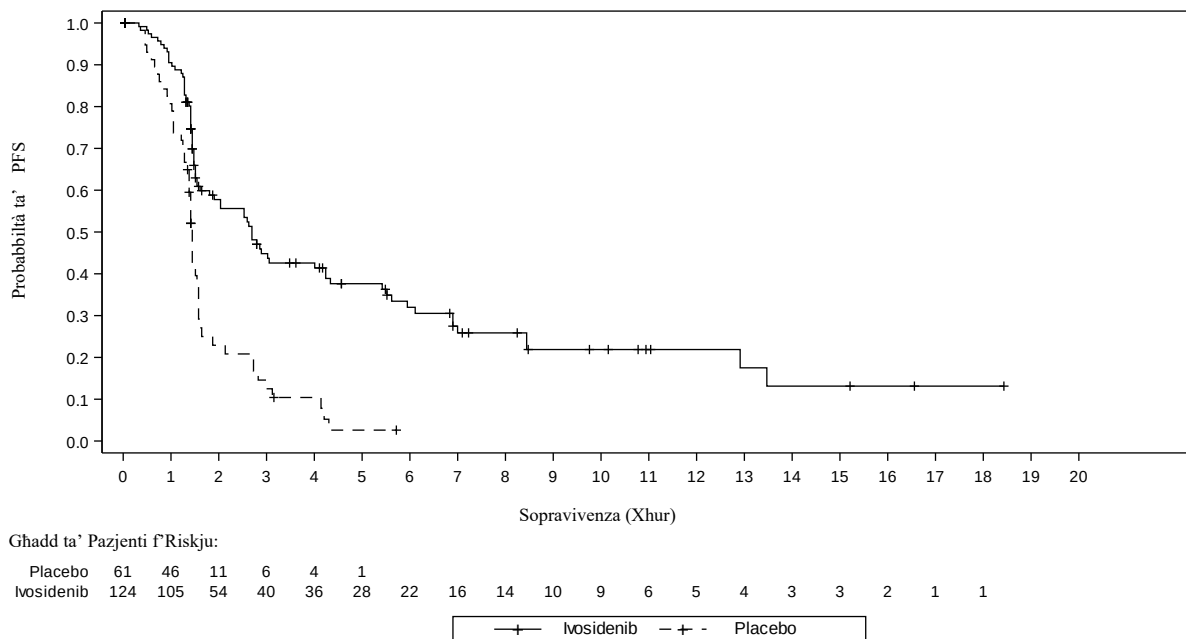
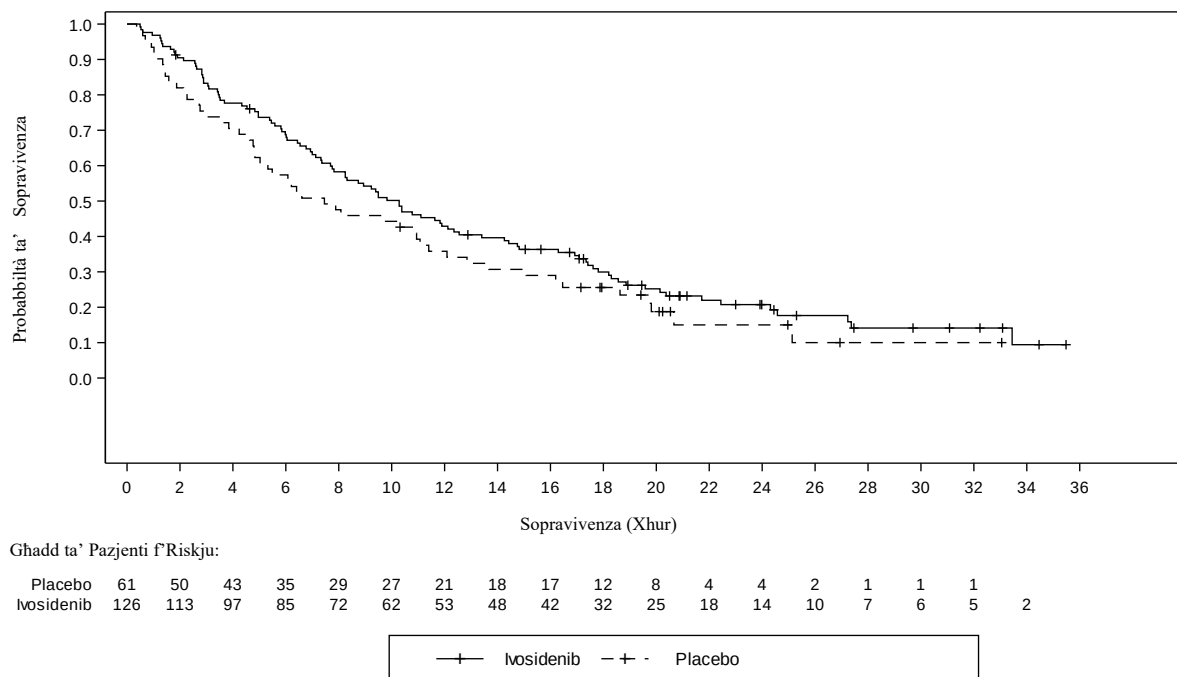


Figura 3: Plot Kaplan Meier tas-sopravivenza globali



Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Tibsovo f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament tal-kundizzjonijiet kollha inklużi fil-kategorija ta' neoplażmi malinni (hlief it-tumuri tas-sistema nervuża ċentrali, in-neplażmi ematopojetici u tat-tessut limfojde) u fit-trattament ta' neoplażmi malinni tas-sistema nervuża ċentrali. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Tibsovo f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' lewkimja majelojde akuta (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Proprjetajiet farmakokinetiċi

Total ta' 10 studji kliniċi kkontribwew għall-karatterizzazzjoni tal-farmakoloġija klinika ta' ivosidenib. Saru ħames studji f'individwi f'saħħithom u saru tliet studji f'pazjenti b'tumuri malinni avvanzati inklużi żewġ studji f'pazjenti b'kolonġjokarċinoma. Saru żewġ studji f'pazjenti b'AML li tkun għadha kif ġiet dijanjostikata li kienu qed jingħataw ivosidenib flimkien ma' azacitidine. Il-punti tat-tmien farmakokinetiċi ġew iġġudgati fil-plażma u fl-awrina. Il-punti tat-tmien farmakodinamiċi ġew iġġudgati fil-plażma, fl-awrina, fil-bijopsiji tat-tumuri, u fil-mudullun (għal studji f'pazjenti b'tumuri malinni avvanzati biss).

Il-farmakokinetika fi stat fiss ta' ivosidenib 500 mg kienet komparabbli bejn pazjenti b'AML li tkun għadha kif ġiet dijanjostikata u kolonġjokarċinoma.

Assorbiment

Wara doża orali waħda ta' 500 mg, il-hin medjan għal C_{max} (T_{max}) kien ta' madwar sagħtejn f'pazjenti b'AML li tkun għadha kif ġiet dijanjostikata ttrattati b'kombinazzjoni ta' ivosidenib u azacitidine u f'pazjenti b'kolonġjokarċinoma.

F'pazjenti b'AML li tkun għadha kif ġiet dijanjostikata ttrattati b'kombinazzjoni ta' ivosidenib (doża ta' kuljum ta' 500 mg) u azacitidine, l-istat fiss medju ta' C_{max} kien ta' 6,145 ng/mL (CV%: 34) u l-istat fiss medju tal-AUC kien ta' 106,326 ng hr/mL (CV%: 41).

F'pazjenti b'kolangjokarċinoma, is- C_{max} medju kien ta' 4,060 ng/mL (CV%: 45) wara doża waħda ta' 500 mg u 4,799 ng/mL (CV%: 33) fi stat fiss għal 500 mg kuljum. L-AUC kienet ta' 86,382 ng hr/mL (CV%: 34).

Il-proporzjonijiet ta' akkumulazzjoni kienu ta' madwar 1.6 għall-AUC u 1.2 għal C_{max} b'AML li tkun għadha kif giet dijanjostikata ttrattati b'kombinazzjoni ta' ivosidenib u azacitidine u ta' madwar 1.5 għall-AUC u 1.2 għal C_{max} f'pazjenti b'kolangjokarċinoma, fuq perjodu ta' xahar, meta ivosidenib ingħata f'500 mg kuljum. Il-livelli fil-plażma fi stat fiss intlaħqu fi żmien 14-il jum mid-dożaġġ ta' darba kuljum.

Gew osservati żidiet sinifikanti fis- C_{max} (b'madwar 98 %; 90 % CI: 79, 119) u fl-AUC_{inf} ta' ivosidenib (b'madwar 25 %) wara l-għoti ta' doża waħda ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaham (madwar 900 sa 1,000 kalorija, 56 % sa 60 % xaham) f'individwi f'saħħithom (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-volum apparenti medju ta' distribuzzjoni ta' ivosidenib fi stat fiss (V_c/F) huwa ta' 3.20 L/kg (CV%: 47.8) f'pazjenti b'AML li tkun għadha kif giet dijanjostikata ttrattati b'kombinazzjoni ta' ivosidenib u azacitidine u ta' 2.97 L/kg (CV%: 25.9) f'pazjenti b'kolangjokarċinoma ttrattati b'monoterapija b'ivosidenib.

Bijotransformazzjoni

Ivosidenib kien il-komponent predominanti (> 92 %) tar-radjuattività totali fil-plażma minn individwi f'saħħithom. Dan jiġi prinċipalment metabolizzat minn mogħdijiet ossidattivi medjati l-aktar minn CYP3A4 b'kontributi minuri minn mogħdijiet ta' N-dealkylation u idrolitiċi.

Ivosidenib jinduċi CYP3A4 (inkluż il-metaboliżmu tiegħu stess), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, u jista' jinduċi CYP2C19 u UGTs. Għalhekk, jista' jnaqqas l-esponiment sistemiku għas-substrati ta' dawn l-enzimi (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 4.6).

Ivosidenib jinibixxi l-P-gp in vitro u għandu l-potenzjal li jinduċi l-P-gp. Għalhekk, jista' jbidel l-esponiment sistemiku għal sustanzi attivi li fil-biċċa l-kbira jiġu ttrasportati minn P-gp (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Id-data in vitro tissuggerixxi li ivosidenib għandu l-potenzjal li jinibixxi OAT3, OATP1B1 u OATP1B3 f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti u jista', għalhekk, iżid l-esponiment sistemiku għas-substrati ta' OAT3, OATP1B1 u OATP1B3 (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni

F'pazjenti b'AML li tkun għadha kif giet dijanjostikata ttrattati b'kombinazzjoni ta' ivosidenib u azacitidine, it-tneħħija apparenti medja ta' ivosidenib fi stat fiss kienet ta' 4.6 L/sieġha (35 %) b'nofs ħajja terminali medja ta' 98 sieġha (42 %).

F'pazjenti b'kolangjokarċinoma, it-tneħħija apparenti medja ta' ivosidenib fi stat fiss kienet ta' 6.1 L/sieġha (31 %) b'nofs ħajja terminali medja ta' 129 sieġha (102 %).

F'individwi f'saħħithom, 77 % ta' doża orali waħda ta' ivosidenib instabet fl-ippurgar li 67 % minnu ġie rkuprat mhux mibdul. Madwar 17 % ta' doża orali waħda nstabet fl-awrina li 10% minnha giet irkuprata mhux mibdula.

Linearità/nuqqas ta' linearità

L-AUC u s- C_{max} ta' ivosidenib żdiedu b'mod inqas mill-mod proporzjonali għad-doża minn 200 mg għal 1,200 mg darba kuljum (0.4 sa 2.4 darbiet id-doża rakkomandata).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Ma ġie osservat l-ebda effett klinikament sinifikattiv fuq il-farmakokinetika ta' ivosidenib f'pazjenti anzjani sa 84 sena. Il-farmakokinetika ta' ivosidenib f'pazjenti ta' 85 sena jew aktar mhix magħrufa (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliwi

Ma ġie osservat l-ebda effett klinikament sinifikattiv fuq il-farmakokinetika ta' ivosidenib f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif jew moderat ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$). Il-farmakokinetika ta' ivosidenib f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) jew b'indeboliment tal-kliwi li jirrikjedi d-dijaliżi mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Bl-użu tal-klassifikazzjoni NCI, ma ġie osservat l-ebda effett klinikament sinifikattiv fuq il-farmakokinetika ta' ivosidenib f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif. Il-farmakokinetika ta' ivosidenib f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat u sever mhijiex magħrufa f'pazjenti b'AML dijanjostikata ġdida u b'kolangjokarċinoma (ara sezzjoni 4.2). Ma hemm l-ebda data PK disponibbli f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied stratifikat bil-klassifikazzjoni ta' Child-Pugh.

Oħrajn

Ma ġie osservat l-ebda effett klinikament sinifikattiv fuq il-farmakokinetika ta' ivosidenib skont il-ġeneru, ir-razza, il-piż tal-ġisem u l-istatus ta' prestazzjoni tal-ECOG.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Sigurtà farmakoloġika

Il-potenzjal ta' ivosidenib għal titwil fil-QT kien evidenzjat fi studji prekliniċi *in vitro* u *in vivo* f'livelli tal-plażma klinikament rilevanti.

Tossiċità b'dożi ripetuti

Fi studji fuq annimali b'esponimenti klinikament rilevanti, ivosidenib ikkawża anormalitajiet ematoloġiċi (ipoċellularità tal-mudullun, tnaqqis fil-limfojde, tnaqqis fil-massa taċ-ċelloli ħomor flimkien ma' ematopojeżi ekstrapmedullari fil-milsa), tossiċità gastrointestinali, sejbiet tat-tirojde (ipertrofija/iperplażja taċ-ċelluli follikulari fil-firien), tossiċità tal-fwied (transaminases elevati, piżijiet miżjuda, ipertrofija epatoċellulari u nekrozi fil-firien u ipertrofija epatoċellulari assoċjata ma' zieda fil-piżijiet tal-fwied fix-xadini) u sejbiet fil-kliwi (vakuolazzjoni tubulari u nekrozi fil-firien). Effetti tossiċi osservati fuq is-sistema ematoloġika, is-sistema GI u l-kliwi kienu reversibbli filwaqt li l-effetti tossiċi osservati fuq il-fwied, il-milsa u t-tirojde kienu għadhom osservati fi tmiem il-perjodu ta' rkupru.

Ġenotossiċità u karċinogeniċità

Ivosidenib ma kienx mutageniku jew klastogeniku f'assaġġi konvenzjonali ta' ġenotossiċità *in vitro* u *in vivo*. Ma sarux studji dwar il-karċinogeniċità b'ivosidenib.

Tossiċità riproduttiva u tal-iżvilupp

Ma sarux studji dwar il-fertilità b'ivosidenib. Fl-istudju dwar it-tossiċità b'dożi ripetuti ta' 28 jum fil-firien, ġiet osservata atrofiya tal-utru fin-nisa f'livelli ta' doża mhux tollerabbli ta' madwar 1.7 darbiet l-esponiment kliniku (abbażi tal-AUC) u kienet reversibbli wara perjodu ta' rkupru ta' 14-il jum. Ġiet

osservata degenerazzjoni testikolari fl-irġiel f'livelli ta' doża mhux tollerabbli ta' madwar 1.2 darbiet l-esponiment kliniku (abbażi tal-AUC) f'annimali ewtanizzati qabel iż-żmien.

Fi studji dwar l-iżvilupp embrijofetali fil-firien, kien hemm piżijiet inqas tal-ġisem tal-fetu u dewmien fl-ossifikazzjoni skeletrika fl-assenza ta' tossiċità materna. Fil-fniek, ġew osservati tossiċità materna, abort spontanju, tnaqqis fil-piżijiet tal-ġisem tal-fetu, żieda fit-telf wara l-impjantazzjoni, dewmien fl-ossifikazzjoni skeletrika u varjazzjoni fl-iżvilupp vixxerali (milsa żgħira). Studji fuq l-annimali jindikaw li ivosidenib jaqşam il-plaċenta u jinstab fil-plażma tal-fetu. Fil-firien u fil-fniek, il-livelli tal-ebda effett avvers għall-iżvilupp embrijofetali kienu ta' 0.4 darbiet u 1.4 darbiet l-esponiment kliniku (abbażi tal-AUC), rispettivament.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Hypromellose acetate succinate
Colloidal silica, anhydrous
Magnesium stearate
Sodium lauryl sulfate (E487)

Kisi b'rita

Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Lactose monohydrate
Triacetin
Indigo carmine aluminum lake (E132)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Flixxun tal-polietilen ta' densità għolja (HDPE) b'għatu tal-polipropelin (PP) li ma jinfetħx mit-tfal u b'inforra tas-sigill bis-sħana tal-induzzjoni b'wiċċ tal-polietilen (PE). Kull flixkun fih 60 pillola miksija b'rita u dessikant tal-gell tas-silika fi flixkun HDPE.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franza

8. NUMRU/I TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1728/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 4 ta' Mejju 2023

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Qabel it-tnedija ta' Tibsovo f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) irid jaqbel mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inklużi l-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm.

Il-programm edukattiv huwa mmirat għal pazjenti b'AML li jingħataw Tibsovo b'riċetta ta' tabib, biex ikompli jipprovdi informazzjoni dwar ir-riskju importanti identifikat tas-sindrome ta' differenzjazzjoni.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn jiġi kkummerċjalizzat Tibsovo, il-pazjenti kollha li huma mistennija li jużaw Tibsovo jingħataw il-pakkett edukattiv li ġej:

Il-pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent:

- Il-fuljett ta' informazzjoni għall-pazjent
- Il-kard ta' twissija għall-pazjent:
 - o Informazzjoni għall-pazjenti b'AML li t-trattament b'Tibsovo jista' jikkawża sindrome ta' differenzjazzjoni.
 - o Deskrizzjoni ta' sinjali jew sintomi ta' tħassib dwar is-sigurtà u meta għandu jitfittex trattament mediku jekk ikun hemm suspett tas-sindrome ta' differenzjazzjoni.
 - o Messaġġ ta' twissija għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jittrattaw lill-pazjent fi kwalunkwe hin, inkluż f'kundizzjonijiet ta' emergenza, li l-pazjent qed juża Tibsovo.
 - o Dettalji ta' kuntatt tat-tabib li jkun qed jieħu ħsieb il-pazjent u li jkun ta Tibsovo b'riċetta.
 - o Jenhtieg li tingarr il-hin kollu u li tiġi pprezentata lil kwalunkwe professjonista tal-kura tas-saħħa.

Il-kard ta' twissija għall-pazjent se tkun integrata fl-imballaġġ u l-kontenut se jiġi miftiehem bħala parti mit-tikkettar (Anness III).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tibsovo 250 mg pilloli miksija b'rita
ivosidenib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA/I ATTIVA/I

Kull pillola miksija b'rita fiha 250 mg ivosidenib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

60 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblox id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franza

12. NUMRU/I TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1728/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Tibsovo 250 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
FLIXKUN**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tibsovo 250 mg pilloli miksija b'rita
ivosidenib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA/I ATTIVA/I

Kull pillola miksija b'rita fiha 250 mg ivosidenib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola

60 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblox id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Les Laboratoires Servier

12. NUMRU/I TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1728/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

KONTENUT TAL-KARD TA' TWISSIJA GHALL-PAZJENT

KARD TA' TWISSIJA GHALL-PAZJENT – LEWKIMIJA MAJELOJDE AKUTA

Tibsovo 250 mg pilloli miksija b'rita ivo
sidenib

Informazzjoni għall-pazjent ittrattat għal lewkimija majelojde akuta

Din il-Kard ta' Twissija għall-Pazjent fiha informazzjoni importanti għalik u għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa dwar Tibsovo.

- Żomm din il-kard miegħek il-hin kollu.
- Għid lil kwalunkwe tabib, spiżjar jew infermier li qed tiegħu Tibsovo.
- Ikkuntattja immedjatament lil professjonista tal-kura tas-saħħa u urih il-Kard ta' Twissija għall-Pazjent jekk ikollok xi wieħed mis-sintomi elenkati hawn taħt.
- Kun żgur li tkun qed tuża l-aħħar verżjoni ta' din il-kard. L-aħħar verżjoni hija dik li tinsab fl-aktar kaxxa reċenti tal-pilloli tiegħek.

Dwar it-trattament tiegħek

- Tibsovo jintuża biex jitratta adulti b'lewkimija majelojde akuta (AML) u jingħata flimkien ma' mediċina oħra kontra l-kanċer imsejha "azacitidine". Tibsovo jintuża biss f'pazjenti li l-AML tagħhom hija relatata ma' bidla (mutazzjoni) fil-proteina IDH1.
- Tibsovo jista' jikkawża **effetti sekondarji serji** inkluż kundizzjoni serja magħrufa bħala **sindrome ta' differenzjazzjoni**.
- Is-sindrome ta' differenzjazzjoni jista' jkun ta' theddida għall-ħajja jekk ma jiġix ittrattat.
- Is-sindrome ta' differenzjazzjoni f'pazjenti b'AML seħħ sa 46 jum wara li bdew it-trattament.

Fittex attenzjoni medika urġenti jekk ikollok xi wieħed mis-sintomi li ġejjin tas-sindrome ta' differenzjazzjoni:

- deni
- soġġla
- diffikultà biex tiegħu n-nifs
- raxx
- tnaqqis fl-awrina
- sturdament jew thoss rasek ħafifa
- zieda mghaġġla fil-piż
- nefha f'dirgħajk jew f'riġlejk

Ara l-Fuljett ta' Tagħrif ta' Tibsovo għal aktar informazzjoni.

Informazzjoni għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa

- Pazjenti ttrattati b'Tibsovo esperjenzaw is-sindrome ta' differenzjazzjoni li jista' jkun ta' theddida għall-ħajja jew fatali jekk ma jiġix ittrattat.
- Is-sindrome ta' differenzjazzjoni f'pazjenti b'AML seħħ sa 46 jum wara li bdew it-trattament.
- Is-sindrome ta' differenzjazzjoni huwa assoċjat ma' proliferazzjoni u ma' differenzjazzjoni rapidi taċ-ċelloli majelojdi.

Is-sintomi jinkludu:

Lewkoċitożi mhux infettiva, edema periferali, deni, qtugħ ta' nifs, effużjoni plewrali, pressjoni baxxa, ipoksja, edema pulmonari, pulmonite, effużjoni perikardjali, raxx, ammont eċċessiv ta' fluwidu, sindrome tal-lisi tat-tumur u żieda fil-kreatinina.

- Jekk ikun hemm suspett ta' sindrome ta' differenzjazzjoni, aghthi kortikosteroidi sistemici u ibda monitoraġġ emodinamiku sakemm is-sintomi jgħaddu u għal minimu ta' 3 ijiem.

Ara s-Sommarju ta' Tibsovo tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal aktar informazzjoni.

Jekk jogħġbok imla din is-sezzjoni

Isem tal-pazjent: _____

Data tat-twelid: _____

Data tal-bidu u doża ta' Tibsovo: _____

Kuntatt ta' emergenza tal-Preskrivent/tal-Isptar: _____

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Tibsovo 250 mg pilloli miksija b'rita ivosidenib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellew lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara s-sezzjoni 4.

X' hemm f'dan il-fuljett

1. X'inhum Tibsovo u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Tibsovo
3. Kif għandek tiehu Tibsovo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Tibsovo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Tibsovo u għalxiex jintuza

X'inhum Tibsovo

Tibsovo fih is-sustanza attiva ivosidenib. Huwa mediċina użata biex tittratta kanċers speċifiċi li fihom ġene b'mutazzjoni (mibdul) li jagħmel proteina magħrufa bħala IDH1 li għandha rwol importanti fil-produzzjoni tal-enerġija għaċ-ċelloli. Meta l-ġene IDH1 tgħaddi minn mutazzjoni, il-proteina IDH1 tinbidel u ma taħdimx sew, u dan jirriżulta f'bidliet metabolici fiċ-ċellola li jistgħu jwasslu għall-iżvilupp tal-kanċer. Tibsovo jimblokka l-forma b'mutazzjoni tal-proteina IDH1 u jgħin biex inaqqas jew iwaqqaf il-kanċer milli jikber.

Għal xiex jintuza Tibsovo

Tibsovo jintuza għat-trattament ta' adulti bi:

- lewkimja majelojde akuta (AML). Meta jintuza għall-pazjent b'AML, Tibsovo se jingħata flimkien ma' mediċini oħra kontra l-kanċer imsejja "azacitidine".
- kanċer tal-kanal tal-bili (magħruf ukoll bħala "kolanġjokarċinoma"). Tibsovo jintuza waħdu għat-trattament ta' pazjenti li l-kanċer tal-kanal tal-bili tagħhom ikun infirex għall-partijiet oħra tal-ġisem u ta' dawk li kienu ttrattati b'mill-inqas terapija waħda qabel.

Tibsovo jintuza biss f'pazjenti li l-AML jew il-kanċer tal-kanal tal-bili tagħhom huwa relatat ma' bidla (mutazzjoni) fil-proteina IDH1.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Tibsovo

It-tabib tiegħek se jwettaq test biex jiċċekkja jekk għandekx mutazzjoni fil-proteina IDH1 qabel ma jiddeċiedi jekk din il-mediċina hijiex it-trattament it-tajjeb għalik.

Tihux Tibsovo:

- jekk inti **allergiku** għal **ivosidenib** jew għal xi **sustanza ohra** ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6);
- jekk inti diġà qed tiehu medicini bħal dabigatran (medicina użata għall-prevenzjoni tal-formazzjoni ta' emboli tad-demm), St. John's wort (rimedju erbali użat għad-dipressjoni u l-ansjetà), rifampicin (medicina użata għat-trattament ta' infezzjonijiet batteriċi) jew ċerti medicini li jintużaw għat-trattament tal-epilessija (eż. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin).
- jekk għandek problema tal-qalb li twelidt biha msejha "sindromu kongenitali ta' QTc twil".
- jekk għandek storja fil-familja ta' mewt għal għarrieda jew taħbit tal-qalb anormali jew irregolari fil-kompartimenti t'isfel tal-qalb.
- jekk għandek anormalità severa fl-attività elettrika tal-qalb li taffettwa r-ritmu tagħha msejha "titwil fil-QTc".

Tihux Tibsovo jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik. Jekk għandek xi dubju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Sindrome ta' differenzazzjoni f'pazjenti b'AML

Tibsovo jista' jikkawża kundizzjoni serja magħrufa bħala **s-sindrome ta' differenzazzjoni** f'pazjenti b'AML. Din hija kundizzjoni li taffettwa ċ-ċelloli tad-demm tiegħek u tista' tkun ta' periklu għall-ħajja jekk ma tiġix trattata.

Fittex attenzjoni medika urġenti jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi li ġejjin wara li tiehu Tibsovo:

- deni,
- sogħla,
- diffikultà biex tiehu n-nifs,
- raxx,
- tnaqqis fl-awrina,
- sturdament jew thoss rasek hafifa,
- zieda mgħagħla fil-piż,
- nefha f'dirgħajk jew riglejk.

Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' sindrome ta' differenzazzjoni.

Dan il-pakkett fih kard ta' twissija għall-pazjent biex iġġorrha dejjem fuqek. Fih informazzjoni importanti għalik u għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa tiegħek dwar x'għandek tagħmel jekk ikollok kwalunkwe sintomu tas-sindrome ta' differenzazzjoni (ara sezzjoni 4).

Titwil fl-intervall tal-QTc

Tibsovo jista' jikkawża kundizzjoni serja magħrufa bħala **titwil fl-intervall tal-QTc** li tista' tikkawża taħbit irregolari tal-qalb u aritmiji (attività elettrika anormali tal-qalb li taffettwa r-ritmu tagħha) li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. It-tabib tiegħek irid jiċċekkja l-attività elettrika ta' qalbek qabel u waqt it-trattament b'Tibsovo (ara "Testijiet regolari").

Fittex attenzjoni medika urġenti jekk thossok b'rasek hafifa, sturdut, bil-palpitazzjonijiet jew jagħtik hass ħazin (ara wkoll sezzjoni 4) wara li tiehu Tibsovo.

Waqt it-trattament, għid lit-tobba tiegħek li qed tiehu Tibsovo qabel ma tibda kwalunkwe medicina ġdida peress li dawn jistgħu jżidu r-riskju ta' ritmu tal-qalb anormali.

Jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji serji ta' hawn fuq, it-tabib tiegħek jista' jagħtik medicini ohra biex jitrattahom u jista' jgħidlek tieqaf tiehu Tibsovo għal ftit żmien jew tieqaf tiehdu għalkollox.

Kellem lit-tabib tieghek **qabel tiehu** Tibsovo jekk:

- għandek **problemi fil-qalb** jew għandek **problemi b'livelli ta' elektroliti anormali** (bħal sodium, potassium, calcium jew magnesium);
- qed **tiehu ċerti mediċini li jistgħu jaffettwaw il-qalb** (eż. dawk użati biex jipprevjenu l-arritmija msejja antiaritmici, xi antibijotiċi, xi antifungali u dawk użati biex jipprevjenu d-dardir u r-rimettar - ara “Mediċini Oħra u Tibsovo”);
- għandek problemi fil-kliewi;
- għandek problemi fil-fwied.

Testijiet regolari

Inti se tiġi mmonitorjat mill-qrib mit-tabib tieghek qabel u waqt it-trattament b'Tibsovo. Inti se jkollok bżonn tagħmel elettrokardjogrammi (ECGs; reġistrazzjoni tal-attività elettrika f'qalbek) biex timmonitorja t-taħbit tal-qalb tieghek. Inti se ssirlek ECG qabel ma tibda t-trattament b'Tibsovo, darba fil-ġimgha għall-ewwel tliet ġimghat ta' trattament, u mbagħad kull xahar minn hemm 'il quddiem. Tista' ssirlek ECG addizzjonali skont kif jgħidlek it-tabib tieghek. Jekk tibda tiehu ċerti mediċini li jistgħu jaffettwaw qalbek, inti se ssirlek ECG qabel ma tibda u waqt it-trattament bil-mediċina l-ġdida kif meħtieġ.

Inti se jsirlek ukoll test tad-demem qabel ma tibda t-trattament b'Tibsovo u mbagħad regolarment minn hemm 'il quddiem.

Jekk ikun meħtieġ, it-tabib tieghek jista' jnaqqas id-doża tieghek ta' Tibsovo, jinterrompiha temporanjament jew iwaqqafha għalkollox.

Tfal u adolexxenti

Taghtix din il-mediċina lil tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena minhabba li ma hemm l-ebda informazzjoni dwar l-użu tagħha f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Tibsovo

Għid lit-tabib tieghek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan minhabba li jistgħu jnaqqsu kemm Tibsovo jahdem tajjeb jew iżidu r-riskju ta' effetti sekondarji, jew Tibsovo jista' jaffettwa il-mod kif jahdmu dawn il-mediċini l-oħra.

B'mod partikolari, inti għandek **tghid lit-tabib tieghek** jekk qed tiehu xi waħda mill-mediċini li ġejjin sabiex ikun jista' jiddeċiedi jekk it-trattament tieghek għandux bżonn jinbidel:

- **antibijotiċi** użati għall-infezzjonijiet batteriċi (eż. erythromycin, clarithromycin, benzylpenicillin, ciprofloxacin, levofloxacin);
- **warfarin** (użat biex jipprevjeni l-emboli tad-demem);
- **mediċini użati għal infezzjonijiet fungali** (eż. itraconazole, ketoconazole, fluconazole, isavuconazole, posaconazole, voriconazole);
- **mediċini li jaffettwaw it-taħbit ta' qalbek** magħrufa bħala antiaritmici (eż. diltiazem, verapamil, quinidine);
- **mediċini użati biex iwaqqfu d-dardir u r-rimettar** magħrufa bħala antiemetici (eż. aprepitant, ondansetron, tropisetron, granisetron);
- **mediċini użati wara trapjanti ta' organi** magħrufa bħala immunosoppressivi (eż. ciclosporin, everolimus, sirolimus, tacrolimus);
- **mediċini użati għall-HIV** (eż. raltegravir, ritonavir);
- **alfentanil** (użat għall-anesteżija fil-kirurgija);
- **fentanyl** (użat għal uġiġh sever);
- **pimozide** (użat għall-iskizofrenija);
- **mediċini użati għall-kanċer** (eż. cyclophosphamide, ifosfamide, paclitaxel);
- **methadone** (użat għad-dipendenza fuq il-morfina jew l-eroina, jew għal uġiġh sever);
- **mediċini użati għad-dijabete tat-tip 2** (eż. pioglitazone, repaglinide);
- **omeprazole** (użat għall-ulċeri fl-istonku u għar-rifluss gastriku);
- **furosemide** (użat għall-akkumulazzjoni ta' fluwidu magħruf bħala edema);
- **mediċini użati għal livell għoli ta' kolesterol** magħrufa bħala statini (eż. atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin);
- **lamotrigine** (użat għall-epilessija).

Tibsovo ma' ikel u xorb

Tihux grapefruit jew meraq tal-grapefruit waqt it-trattament b'Tibsovo peress li dan jista' jaffettwa kif tahdem din il-medicina.

Tqala, treddigh u fertilità

Tibsovo mhuwiex rakkomandat għall-użu waqt it-tqala peress li jista' jagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwiela. In-nisa' li jistgħu joħroġu tqal għandhom jagħmlu test biex jaraw jekk humiex tqal qabel ma jibdwu it-trattament b'Tibsovo u għandhom jevitaw li joħroġu tqal waqt it-terapija.

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina. Ikkuntattja lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu Tibsovo.

Kontraċezzjoni

Tibsovo ma għandux jintuża waqt it-tqala peress li jista' jagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwiela. In-nisa li jista' joħroġu tqal u l-irġiel b'sieħba li tista' toħroġ tqila għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva biex jevitaw it-tqala waqt it-trattament b'Tibsovo u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża.

Tibsovo jista' jwaqqaf il-kontraċettivi ormonali milli jaħdmu kif suppost. Jekk inti jew is-sieħeb tiegħek tużaw kontraċettivi ormonali (eż. pilloli għall-kontroll tat-twelid, jew garzi jew impjanti kontraċettivi), għandek **tuża wkoll metodu protettiv** (eż. kondoms jew dijaframma) biex tevita t-tqala. Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek dwar il-metodu ta' kontraċezzjoni t-tajjeb għalik.

Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk Tibsovo jgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. **Treddax** lit-tarbija tiegħek waqt it-trattament b'Tibsovo u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża.

Fertilità

Mhuwiex magħruf jekk Tibsovo jaffettwax il-fertilità. Jekk inti mhasseb dwar il-fertilità tiegħek waqt li qed tieħu Tibsovo, kellem lit-tabib tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-medicina għandha effett żgħir fuq il-ħila tiegħek biex issuq jew tuża kwalunkwe għodda jew magna. Jekk thossok ma tiflahx wara li tieħu Tibsovo, issuqx jew tuża l-ebda għodda jew magna sakemm terġa' thossok tajjeb.

Tibsovo fih lactose u sodium

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu din il-medicina.

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "ħielsa mis-sodium".

3. Kif għandek tieħu Tibsovo

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija **ta' żewġ pilloli** (500 mg ivosidenib) li għandhom jittieħdu darba kuljum bejn wieħed u ieħor **fl-istess hin kuljum**.

It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieħu **pillola waħda** (250 mg ivosidenib) jekk **qed tieħu xi mediċini ohra** jew biex tkun tista' **tittollera aħjar xi effetti sekondarji possibbli**.

- Hu l-pilloli **fuq stonku vojt**. Tiekol xejn għal **saghtejn qabel** sa **siegha wara** li tiehu l-pilloli.
- Ibla' l-pilloli shaħ bl-ilma.
- **Tiblox id-dessikant** li jinsab fil-flixxun. Id-dessikant jgħin biex jipprotegi l-pilloli mill-umdità (ara sezzjoni 5 u sezzjoni 6).
- Jekk tirrimetti wara li tiehu d-doża tas-soltu tiegħek, **tihux** pilloli addizzjonali. Hu d-doża tiegħek li jmiss bħas-soltu l-ghada.

Jekk tiehu Tibsovo aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu aktar pilloli milli ordnatek mit-tabib tiegħek, **fittex attenzjoni medika urġenti** u hu l-flixxun tal-mediċina tiegħek.

Jekk tinsa tiehu Tibsovo

Jekk taqbez doża jew ma tohodhiex fil-hin tas-soltu, hu l-pilloli mill-aktar fis possibbli sakemm id-doża li jmiss ma tkunx fi żmien 12-il siegħa. **Tihux** żewġ doži fi żmien 12-il siegħa. Hu d-doża li jmiss bħas-soltu l-ghada.

Kemm għandek iddum tiehu Tibsovo

Għandek tkompli tiehu din il-mediċina sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tieqaf. **Tieqafx** tiehu l-pilloli qabel ma l-ewwel tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Fittex attenzjoni medika urġenti jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin. Is-sintomi msemmija hawn isfel jistgħu jkunu kkawżati minn kundizzjonijiet serji magħrufa bħala s-sindrome ta' differenzazzjoni jew it-titwil fl-intervall tal-QTc, li t-tnejn jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja:

- Sindrome ta' differenzazzjoni

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk għandek xi wieħed mis-sintomi li ġejjin:

- deni,
- sogħla,
- diffikultà biex tiehu n-nifs,
- raxx,
- tnaqqis fl-awrina,
- sturdament jew thoss rasek hafifa,
- zieda mgħagħla fil-piż,
- nefha f' dirghajk jew riglejtk.

Xi whud minn dawn is-sintomi jew kollha jistgħu jkunu sinjali ta' kundizzjoni msejja sindrome ta' differenzazzjoni (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna waħda minn kull 10).

Is-sindrome ta' differenzazzjoni fpazienti b'AML seħħ sa 46 jum wara li jibdew Tibsovo.

- Problemi tar-ritmu tal-qalb (titwil fl-intervall tal-QTc)

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok bidla fit-tahbit tal-qalb tiegħek, jew jekk thossok: sturdut, rasek hafifa, jew thossok li se jagħtik hass hażin. Dawn forsi sinjali ta' problema tal-qalb imsejja titwil tal-QT (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna waħda minn kull 10).

Effetti sekundarji ohra

Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekundarji li ġejjin:

Għal pazjenti b'AML

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- rimettar;
- newtopenja (livelli baxxi ta' newtrofili, tip ta' ċellula bojod tad-demmm li tiġġieled l-infezzjonijiet);
- tromboċitopenija (livelli baxxi ta' pjastrini fid-demmm li jistgħu jwasslu għal fsada u tbengil);
- lewkoċitozi (livelli għoljin ta' ċelluli bojod tad-demmm);
- insomnija (diffikultà biex torqod);
- uġiġh fl-estremijiet, uġiġh fil-ġogi;
- uġiġh ta' ras;
- sturdament ;
- uġiġh fid-dahar.

Komuni (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 100)

- uġiġh f'halqek jew fi griżmejk;
- newropatija periferali (ħsara tan-nervituri fid-dirġajn u r-riġlejn li tikkawża uġiġh jew titrix, ħruq u sensazzjoni ta' tingiż) ;
- lewkopenija (livelli baxxi ta' ċelluli bojod tad-demmm).

Għal pazjenti b'kanċer tal-kanal tal-bili

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- għeja;
- dardir;
- uġiġh addominali;
- dijarea;
- tnaqqis fl-aptit;
- axxite (akkumulazzjoni ta' fluwidu fl-addome);
- rimettar;
- anemija (livelli baxxi ta' ċelloli ħomor tad-demmm);
- uġiġh ta' ras;
- bidliet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied (żieda fl-aspartate aminotransferase);
- newropatija periferali (ħsara tan-nervituri fid-dirġajn u r-riġlejn li tikkawża uġiġh jew titrix, ħruq u sensazzjoni ta' tingiż) ;
- raxx ;
- żieda fil-bilirubina tad-demmm (prodott ta' tqassim ta' ċelluli ħomor tad-demmm) li tista' tikkawża sfurija tal-ġilda u l-għajnejn.

Komuni (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 100)

- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm;
- għadd baxx ta' pjastrini;
- tibdil fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied (żieda fl-alanine aminotransferase);
- waqgħat;
- iperbilirubinimja (livelli għoljin ta' bilirubin fid-demmm);
- suffejra kolestatika (akkumulazzjoni ta' bili li tikkawża sfurija tal-ġilda jew tal-għajnejn);

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekundarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Tibsovo

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna tal-flixkun wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar jum ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandha bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm id-dessikant ġewwa l-flixkun (ara sezzjoni 6).

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Tibsovo

- Is-sustanza attiva hija ivosidenib. Kull pillola fiha 250 milligramma ta' ivosidenib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, hypromellose acetate succinate, colloidal silica anhydrous, magnesium stearate, sodium lauryl sulfate (E487), hypromellose, dijossidu tat-titanju (E171), lactose monohydrate, triacetin u indigo carmine aluminum lake (E132) (ara sezzjoni 2 "Tibsovo fih lactose u sodium").

Kif jidher Tibsovo u l-kontenut tal-pakkett

- Il-pilloli miksija b'rita huma blu, f'għamla ovali b'"IVO" fuq naħa waħda u "250" fuq in-naħa l-oħra.
- Tibsovo huwa disponibbli fi fliexken tal-plastik li fihom 60 pillola miksija b'rita u dessikant. Il-fliexken huma ppakkjati f'kaxxa tal-kartun; kull kaxxa fiha flixkun wieħed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Franza

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

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

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.