

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tibsovo 250 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 250 mg iwosydenibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera laktozę jednowodną w ilości odpowiadającej 9,5 mg laktozy (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Niebieska, o owalnym kształcie, tabletka powlekana o długości około 18 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „IVO” po jednej stronie oraz liczbą „250” po drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Tibsovo w skojarzeniu z azacytydyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia* - AML) z mutacją w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (IDH1) R132, którzy nie są zakwalifikowani, aby otrzymać standardową chemoterapię indukcyjną (patrz punkt 5.1).

Monoterapia produktem leczniczym Tibsovo jest wskazana w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, z mutacją IDH1 R132, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną linią systemowej terapii (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Przed podaniem produktu Tibsovo u pacjentów należy potwierdzić mutację IDH1 R132 za pomocą odpowiedniego testu diagnostycznego.

Dawkowanie

Ostra białaczka szpikowa

Zalecana dawka to 500 mg iwosydenibu (2 tabletki po 250 mg) przyjmowana doustnie raz na dobę. Leczenie iwosydenibem należy rozpocząć w 1. cyklu 1. dnia w skojarzeniu z azacytydyną w dawce

75 mg/m² pc., podawanej dożylnie lub podskórną, raz na dobę od 1. do 7. dnia każdego 28-dniowego cyklu. W pierwszym cyklu leczenia azacytydyną należy podać 100% dawki. Zaleca się, aby pacjenci byli leczeni przez co najmniej 6 cykli.

Informacje dotyczące dawkowania i sposobu podawania azacytydyny znajdują się w pełnej informacji o azacytydynie.

Leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub do momentu, gdy pacjent nie będzie dłużej tolerował leczenia.

Rak dróg żółciowych

Zalecana dawka to 500 mg iwosydenibu (2 tabletki po 250 mg) przyjmowana doustnie raz na dobę.

Leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub do momentu, gdy pacjent nie będzie dłużej tolerował leczenia.

Pominięcie lub opóźnienie przyjęcia dawek leku

Jeśli dawka była pominięta lub nie została przyjęta o zwykłej porze, tabletki należy przyjąć tak szybko jak to jest możliwe, w ciągu 12 godzin od pory przypadającej na przyjęcie pominiętej dawki. Nie należy przyjmować dwóch dawek produktu w ciągu 12 godzin. Tabletki należy przyjąć o zwykłej porze następnego dnia.

Jeśli pacjent zwymiotował dawkę produktu, nie powinien przyjmować kolejnych tabletek. Tabletki powinny być przyjęte o zwykłej porze następnego dnia.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed podaniem produktu i monitorowanie

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać elektrokardiogram (EKG). Przed rozpoczęciem leczenia odstęp QT skorygowany o częstość akcji serca (QTc) powinien być krótszy niż 450 ms, a w przypadku nieprawidłowego odstępu QT, praktykujący lekarze powinni dokonać ponownej dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka dotyczącego rozpoczęcia leczenia iwosydenibem. W przypadku wydłużonego odstępu QTc wynoszącego od 480 ms do 500 ms, leczenie iwosydenibem powinno być rozpoczynane jedynie w wyjątkowych sytuacjach i powinno podlegać ścisłemu monitorowaniu.

Przed rozpoczęciem leczenia, co najmniej raz w tygodniu podczas pierwszych 3 tygodni terapii, a następnie co miesiąc, jeśli odstęp QTc pozostaje ≤ 480 ms, należy wykonać elektrokardiogram (EKG). Należy niezwłocznie leczyć nieprawidłowości odstępu QTc (patrz Tabela 1 oraz punkt 4.4). W przypadku sugestywnych objawów należy wykonać badanie EKG, jeśli jest to klinicznie wskazane.

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc lub są umiarkowanymi albo silnymi inhibitorami CYP3A4, może zwiększyć ryzyko wydłużenia odstępu QTc i należy ich unikać, gdy to możliwe, podczas leczenia produktem Tibsovo. Jeśli zastosowanie odpowiedniego leku alternatywnego nie jest możliwe, pacjentów należy leczyć ostrożnie i ściśle monitorować w celu wykrycia wydłużenia odstępu QTc. Przed jednoczesnym zastosowaniem produktów leczniczych, raz w tygodniu przez co najmniej 3 tygodnie terapii i następnie wtedy, gdy jest to klinicznie wskazane, należy wykonywać badanie EKG (patrz poniżej oraz punkty 4.4, 4.5 i 4.8).

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Tibsovo, co najmniej raz w tygodniu przez pierwszy miesiąc leczenia, raz na dwa tygodnie przez drugi miesiąc leczenia oraz podczas każdej wizyty lekarskiej

w okresie trwania terapii, gdy jest to klinicznie wskazane, należy wykonać pełną morfologię krwi i badania biochemiczne krwi.

Modyfikowanie dawki podczas jednoczesnego stosowania umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP3A4

Jeśli nie można uniknąć stosowania umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP3A4, zalecaną dawkę iwosydenibu należy zmniejszyć do 250 mg (1 x tabletka po 250 mg) raz na dobę. Jeśli stosowanie umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP3A4 zostanie przerwane, należy zwiększyć dawkę iwosydenibu do 500 mg po co najmniej 5 okresach półtrwania inhibitora CYP3A4 (patrz powyżej oraz punkty 4.4 i 4.5).

Modyfikowanie dawki oraz zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Tabela 1 – Zalecane modyfikowanie dawki podczas wystąpienia działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Zalecane postępowanie
Zespół różnicowania (patrz punkty 4.4 i 4.8)	• Jeśli podejrzewa się wystąpienie zespołu różnicowania, należy podać ogólnie działające kortykosteroidy przez co najmniej 3 dni i zmniejszać ich dawkę tylko po ustąpieniu objawów. Przedwczesne odstawienie kortykosteroidów może spowodować nawrót objawów. • Należy rozpocząć monitorowanie hemodynamiczne aż do ustąpienia objawów i przez co najmniej 3 dni. • Należy przerwać stosowanie produktu Tibsovo, jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe utrzymują się przez dłużej niż 48 godzin po rozpoczęciu podawania ogólnie działających kortykosteroidów. • Należy wznowić leczenie za pomocą 500 mg iwosydenibu raz na dobę, gdy objawy przedmiotowe i podmiotowe są umiarkowane lub łagodne oraz po poprawie stanu klinicznego.
Leukocytoza (liczba krwinek białych $> 25 \times 10^9/l$ lub bezwzględne zwiększenie całkowitej liczby krwinek białych $> 15 \times 10^9/l$ w stosunku do wartości początkowej, patrz punkty 4.4 and 4.8)	• Należy rozpocząć leczenie hydroksykarbamidem zgodnie ze standardami opieki medycznej oraz wykonać leukaferezę, jeśli jest klinicznie wskazana. • Należy zmniejszyć dawkę hydroksykarbamidu tylko wówczas, gdy poprawi się liczba krwinek białych lub ustąpi leukocytoza. Przedwczesne przerwanie stosowania hydroksykarbamidu może spowodować nawrót. • Należy przerwać stosowanie produktu Tibsovo, jeśli po rozpoczęciu podawania hydroksykarbamidu nie ustąpi leukocytoza. • Należy wznowić leczenie za pomocą 500 mg iwosydenibu raz na dobę, kiedy ustąpi leukocytoza.

Wydłużenie odstępu QTc > 480 do 500 ms (stopień 2., patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.8)	• Należy monitorować stężenia elektrolitów oraz uzupełniać niedobory, jeśli jest to klinicznie wskazane. • Należy zweryfikować i dostosować dawki jednocześnie stosowanych produktów leczniczych o znanym działaniu wydłużającym odstęp QTc (patrz punkt 4.5). • Należy przerwać stosowanie produktu Tibsovo aż do momentu, gdy odstęp QTc powróci do wartości ≤ 480 ms. • Należy wznowić leczenie za pomocą 500 mg iwosydenibu raz na dobę, gdy odstęp QTc powróci do wartości ≤ 480 ms. • Należy monitorować czynność serca (EKG) co najmniej raz w tygodniu przez 3 tygodnie oraz gdy jest to klinicznie wskazane, gdy odstęp QTc powróci do wartości ≤ 480 ms.
Wydłużenie odstępu QTc > 500 ms (stopień 3., patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.8)	• Należy monitorować stężenia elektrolitów oraz uzupełniać niedobory, jeśli jest to klinicznie wskazane. • Należy zweryfikować i dostosować dawki jednocześnie stosowanych produktów leczniczych o znanym działaniu wydłużającym odstęp QTc (patrz punkt 4.5). • Należy przerwać stosowanie produktu Tibsovo oraz monitorować czynność serca (EKG) co 24 godziny aż do momentu, gdy odstęp QTc powróci do wartości w zakresie 30 ms od wartości początkowej lub do wartości ≤ 480 ms. • W przypadku wydłużenia odstępu QTc > 550 ms, oprócz zaplanowanego już przerwania podawania iwosydenibu, należy rozważyć objęcie pacjenta ciągłym monitorowaniem elektrokardiograficznym do czasu powrotu QTc do wartości < 500 ms. • Należy wznowić leczenie za pomocą 250 mg iwosydenibu raz na dobę, gdy odstęp QTc powróci do wartości w zakresie 30 ms od wartości początkowej lub do wartości ≤ 480 ms. • Należy monitorować czynność serca (EKG) co najmniej raz w tygodniu przez 3 tygodnie oraz gdy jest to klinicznie wskazane, gdy odstęp QTc powróci do wartości w zakresie 30 ms od wartości początkowej lub do wartości ≤ 480 ms. • W przypadku stwierdzenia innej etiologii wydłużenia odstępu QTc, dawkę można zwiększyć do 500 mg iwosydenibu raz na dobę.

Wydłużenie odstępu QTc z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi zagrażającej życiu arytmii komorowej (stopień 4., patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.8)	Należy trwale zaprzestać leczenia.
Inne działania niepożądane 3. lub wyższego stopnia	- Należy przerwać stosowanie produktu Tibsovo aż do momentu, gdy objawy toksyczności ustąpią do stopnia 1. lub niższego, lub do poziomu początkowego, następnie należy powrócić do dawki 500 mg na dobę (stopień 3. toksyczności) lub do dawki 250 mg na dobę (stopień 4. toksyczności). - Jeśli powrócą objawy toksyczności stopnia 3. (drugi raz), należy zmniejszyć dawkę produktu Tibsovo do 250 mg na dobę aż do ustąpienia objawów toksyczności, następnie należy wznowić stosowanie dawki 500 mg na dobę. - Jeśli powrócą objawy toksyczności stopnia 3. (trzeci raz) lub stopnia 4., należy przerwać stosowanie produktu Tibsovo.

Toksyczność stopnia 1. jest łagodna, stopnia 2. jest umiarkowana, stopnia 3. jest ciężka, stopnia 4. zagraża życiu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat, patrz punkty 4.8 i 5.2), nie jest wymagane dostosowanie dawki. Brak danych dotyczących pacjentów w wieku 85 lat lub starszych.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi (wartość $eGFR \geq 60$ do < 90 ml/min/1,73 m² pc.) lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (wartość $eGFR \geq 30$ do < 60 ml/min/1,73 m² pc.), nie jest wymagane dostosowanie dawki. Nie ustalono zalecanej dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (wartość $eGFR < 30$ ml/min/1,73 m² pc.). Produkt Tibsovo należy ostrożnie stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, tę populację pacjentów należy dokładnie monitorować (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha) nie jest wymagane dostosowanie dawki. Nie ustalono zalecanej dawki u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy B oraz C w skali Childa-Pugha). U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy ostrożnie stosować produkt Tibsovo, tę populację pacjentów należy dokładnie monitorować (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tibsovo u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Tibsovo podaje się doustnie.

Tabletki należy przyjmować raz na dobę o tej samej porze każdego dnia. Pacjenci nie powinni nic jeść przez 2 godziny przed przyjęciem i przez 1 godzinę po przyjęciu tabletek (patrz punkt 5.2). Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.

Należy doradzić pacjentom, aby unikali spożywania grejpfrutów i soku grejpfrutowego podczas leczenia (patrz punkt 4.5). Należy także doradzić pacjentom, aby nie połykali osuszającego żelu krzemionkowego znajdującego się w butelce z tabletkami (patrz punkt 6.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie z silnymi induktorami CYP3A4 lub dabigatranem (patrz punkt 4.5).

Wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT.

Nagły zgon lub polimorficzna arytmia komorowa w wywiadzie rodzinnym.

Odstęp QT/QTc wynoszący > 500 ms, niezależnie od metody korygowania (patrz punkty 4.2 i 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zespół różnicowania u pacjentów z ostrą białaczką szpikową

Podczas leczenia iwosydenibem zgłaszano wystąpienie zespołu różnicowania (patrz punkt 4.8). Zespół różnicowania może zagrażać życiu lub może zakończyć się zgonem, jeśli nie jest leczony (patrz poniżej oraz punkt 4.2). Zespół różnicowania jest związany z szybką proliferacją i różnicowaniem komórek szpiku kostnego. Objawy zespołu to: niezakaźna leukocytoza, obrzęk obwodowy, gorączka, duszność, wysięk opłucnowy, niedociśnienie tętnicze, niedotlenienie, obrzęk płuc, zapalenie płuc, wysięk osierdziowy, wysypka, zatrzymanie płynów, zespół rozpadu guza i zwiększone stężenie kreatyniny.

Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych zespołu różnicowania, zalecić natychmiastowe skontaktowanie się z lekarzem w przypadku ich wystąpienia oraz konieczność noszenia przez cały czas przy sobie karty ostrzegawczej dla pacjenta.

Jeśli podejrzewa się wystąpienie zespołu różnicowania, należy podać działające ogólnie kortykosteroidy i rozpocząć monitorowanie hemodynamiczne aż do momentu ustąpienia objawów oraz przez co najmniej 3 dni.

Jeśli obserwuje się leukocytozę, należy rozpocząć leczenie hydroksykarbamidem zgodnie ze standardami opieki medycznej oraz wykonać leukaferozę, jeśli jest klinicznie wskazana (patrz punkt 4.5).

Należy zmniejszyć dawki kortykosteroidów i hydroksykarbamidu tylko po ustąpieniu objawów. Objawy zespołu różnicowania mogą nawracać, jeśli przerwanie leczenia kortykosteroidem i (lub) hydroksykarbamidem jest przedwczesne. Należy przerwać leczenie produktem Tibsovo, jeśli ciężkie objawy przedmiotowe i podmiotowe utrzymują się dłużej niż 48 godzin po rozpoczęciu stosowania ogólnie działających kortykosteroidów. Leczenie iwosydenibem w dawce 500 mg raz na dobę należy wznowić, gdy objawy przedmiotowe i podmiotowe są umiarkowane lub łagodne oraz po poprawie stanu klinicznego pacjenta.

Wydłużenie odstępu QTc

Podczas leczenia iwosydenibem zgłaszano wystąpienie wydłużenia odstępu QTc (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem terapii, co najmniej raz w tygodniu przez pierwsze 3 tygodnie leczenia, a następnie co miesiąc, jeśli odstęp QTc pozostaje ≤ 480 ms, musi być wykonane badanie EKG (patrz punkt 4.2). Jakikolwiek nieprawidłowości należy niezwłocznie leczyć (patrz punkt 4.2). Gdy jest to klinicznie wskazane, w przypadku sugestywnych objawów należy wykonać badanie EKG.

W przypadku nasilonych wymiotów i (lub) biegunki należy przeprowadzić ocenę nieprawidłowości stężenia elektrolitów w surowicy, zwłaszcza hipokaliemii i stężenia magnezu.

Pacjentów należy poinformować o ryzyku wydłużenia odstępu QT, jego objawach przedmiotowych i podmiotowych (kołatanie serca, zawroty głowy, omdlenie lub nawet zatrzymanie akcji serca) oraz zalecić natychmiastowy kontakt z lekarzem, jeśli te objawy wystąpią.

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o znanym działaniu wydłużającym odstę QTc lub umiarkowanych albo silnych inhibitorów CYP3A4 może zwiększyć ryzyko wydłużenia odstępu QTc, należy ich unikać, gdy tylko jest to możliwe, podczas leczenia produktem Tibsovo. Pacjentów należy leczyć ostrożnie i dokładnie monitorować wydłużenie odstępu QTc, jeśli stosowanie odpowiedniego leku alternatywnego nie jest możliwe. Badanie EKG należy przeprowadzić przed jednoczesnym zastosowaniem produktów leczniczych, raz w tygodniu przez co najmniej 3 tygodnie i następnie wtedy, kiedy jest to klinicznie wskazane. Jeśli zastosowania umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP3A4 nie można uniknąć, zalecaną dawkę iwosydenibu należy zmniejszyć do 250 mg raz na dobę (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Jeśli zastosowanie furosemidu (substrat OAT3) jest klinicznie wskazane w celu opanowania objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu różnicowania, pacjentów należy dokładnie monitorować w celu wykrycia zaburzeń równowagi elektrolitowej i wydłużenia odstępu QTc.

Podczas leczenia iwosydenibem pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub zaburzeniami elektrolitowymi należy dokładnie obserwować, okresowo monitorując zapisy EKG i stężenia elektrolitów.

Leczenie produktem Tibsovo należy trwale przerwać, jeśli u pacjentów wystąpi wydłużony odstę QTc z objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi zagrażającej życiu arytmii (patrz punkt 4.2).

Iwosydenib należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stężeniem albumin poniżej normy lub z niedowagą.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności iwosydenibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (wartość eGFR < 30 ml/min/1,73 m² pc.). Produkt Tibsovo należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, tę populację pacjentów należy dokładnie monitorować (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności iwosydenibu u pacjentów z umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy B i C w skali Childa-Pugha). Produkt Tibsovo należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, tę populację pacjentów należy dokładnie monitorować (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Produkt Tibsovo należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha) (patrz punkt 4.8).

Substraty CYP3A4

Iwosydenib indukuje CYP3A4 i dlatego może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na substraty CYP3A4. Pacjentów należy monitorować pod kątem utraty skuteczności przeciwgrzybiczej, jeśli nie można uniknąć stosowania itraconazolu lub ketokonazolu (patrz punkt 4.5).

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Tibsovo kobiety w wieku rozrodczym powinny wykonać test ciążowy, podczas terapii powinny unikać zajścia w ciążę (patrz punkt 4.6).

Podczas leczenia produktem Tibsovo i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

Iwosydenib może zmniejszać ogólnoustrojowe stężenia hormonalnych środków antykoncepcyjnych i z tego względu zaleca się jednocześnie stosowanie mechanicznej metody zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.5 i 4.6).

Nietolerancja laktozy

Produkt Tibsovo zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkę, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na iwosydenib

Silne induktory CYP3A4

Iwosydenib jest substratem CYP3A4. Należy spodziewać się, że jednocześnie podawanie silnych induktorów CYP3A4 (np. karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, ryfampicyny, ziela dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)) spowoduje zmniejszenie stężeń iwosydenibu w osoczu oraz jest przeciwwskazane podczas leczenia produktem Tibsovo (patrz punkt 4.3). Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających właściwości farmakokinetyczne iwosydenibu w obecności induktora CYP3A4.

Umiarkowane lub silne inhibitory CYP3A4

U zdrowych osób podanie pojedynczej dawki 250 mg iwosydenibu i 200 mg itrakonazolu raz na dobę przez 18 dni powodowało zwiększenie wartości AUC iwosydenibu o 169% (90% CI: 145, 195) bez zmiany wartości C_{max} . Jednoczesne podawanie umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP3A4 zwiększa stężenia iwosydenibu w osoczu. To może zwiększyć ryzyko wydłużenia odstępu QTc, dlatego podczas leczenia produktem Tibsovo należy rozważyć, kiedy to możliwe, zastosowanie odpowiednich leków alternatywnych, które nie są umiarkowanymi ani silnymi inhibitorami CYP3A4. Pacjentów należy ostrożnie leczyć oraz ściśle monitorować pod kątem wystąpienia wydłużenia odstępu QTc, jeśli nie jest możliwe zastosowanie odpowiedniego innego leku. Jeśli nie można uniknąć zastosowania umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP3A4, zalecaną dawkę iwosydenibu należy zmniejszyć do 250 mg raz na dobę (patrz punkty 4.2 i 4.4).

- Umiarkowane inhibitory CYP3A4 to: aprepitant, cyklosporyna, diltiazem, erytromycyna, flukonazol, grejpfruty i sok grejpfrutowy, izawukonazol, werapamil.
- Silne inhibitory CYP3A4 to: klarytromycyna, itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, rytonawir, worykonazol.

Produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc (np. leki przeciwpłytkowe, fluorochinolony, antagoniści receptora 5-HT₃, triazolowe leki przeciwgrzybicze) może zwiększać ryzyko wydłużenia odstępu QTc i należy ich unikać, gdy tylko to możliwe, podczas leczenia produktem Tibsovo. Pacjentów należy ostrożnie leczyć i dokładnie monitorować pod kątem wystąpienia wydłużenia odstępu QTc, jeśli zastosowanie odpowiedniego leku alternatywnego nie jest możliwe (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wpływ iwosydenibu na inne produkty lecznicze

Interakcje z transporterami

Iwosydenib hamuje glikoproteinę P oraz może indukować glikoproteinę P. Z tego względu może zmieniać ogólnoustrojową ekspozycję na substancje czynne, które są głównie transportowane przez glikoproteinę P (np. dabigatran). Jednoczesne stosowanie dabigatranu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Iwosydenib hamuje OAT3, polipeptyd transportujący aniony organiczne 1B1 (OATP1B1) oraz polipeptyd transportujący aniony organiczne 1B3 (OATP1B3). Z tego względu może się zwiększyć ogólnoustrojowa ekspozycja na substraty OAT3 lub OATP1B1/1B3. Podczas leczenia produktem Tibsovo, gdy jest to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania substratów OAT3 (np. benzylopenicylina, furosemid) lub wrażliwych substratów OATP1B1/1B3 (np. atorwastatyna, prawastatyna, rozuwastatyna) (patrz punkt 5.2). Jeśli stosowanie odpowiednich leków alternatywnych nie jest możliwe, pacjentów należy leczyć ostrożnie. Jeśli podawanie furosemidu jest klinicznie wskazane, aby opanować objawy przedmiotowe lub podmiotowe zespołu różnicowania, pacjentów należy dokładnie monitorować w celu wykrycia zaburzeń równowagi elektrolitowej i wydłużenia odstępu QTc.

Indukcja enzymów

Enzymy cytochromu P450 (CYP)

Iwosydenib indukuje CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i może indukować CYP2C19. Z tego względu może się zmniejszać ogólnoustrojowa ekspozycja na substraty tych enzymów. Podczas leczenia produktem Tibsovo należy rozważyć stosowanie odpowiednich leków alternatywnych, które nie są substratami CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 lub CYP2C9 o wąskim indeksie terapeutycznym, lub substratami CYP2C19. Jeśli nie można uniknąć stosowania tych produktów leczniczych, należy monitorować pacjentów pod kątem utraty skuteczności substratu (patrz punkt 5.2).

- Substraty CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym to: alfentanył, cyklosporyna, ewerolimus, fentanyl, pimozyd, chinidyna, syrolimus, takrolimus.
- Substraty CYP2B6 o wąskim indeksie terapeutycznym to: cyklofosfamid, ifosfamid, metadon.
- Substraty CYP2C8 o wąskim indeksie terapeutycznym to: paklitaksel, pioglitazon, repaglinid.
- Substraty CYP2C9 o wąskim indeksie terapeutycznym to: fenytoina, warfaryna.
- Substraty CYP2C19 to: omeprazol.

Nie należy jednocześnie stosować itrakonazolu lub ketokonazolu z produktem Tibsovo ze względu na spodziewaną utratę skuteczności przeciwgrzybiczej.

Iwosydenib może zmniejszać ogólnoustrojowe stężenia hormonalnych środków antykoncepcyjnych i z tego względu zaleca się jednoczesne stosowanie mechanicznej metody zapobiegania ciąży przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Urydynodifosforanu glukuronylotransferazy (UGTs)

Iwosydenib może indukować UGTs i z tego względu może być zmniejszona ogólnoustrojowa ekspozycja na substraty tych enzymów (np. lamotrygina, raltegrawir). Podczas leczenia produktem Tibsovo należy rozważyć zastosowanie odpowiednich leków alternatywnych, które nie są substratami UGT. Jeśli nie można uniknąć zastosowania takich produktów leczniczych, należy monitorować pacjentów pod kątem utraty skuteczności substratu UGT (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Tibsovo kobiety w wieku rozrodczym powinny wykonać test ciążowy i podczas terapii powinny unikać zajścia w ciążę (patrz punkt 4.4).

Podczas leczenia produktem Tibsovo i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

Iwosydenib może zmniejszać ogólnoustrojowe stężenia hormonalnych środków antykoncepcyjnych i z tego względu zaleca się jednocześnie stosowanie mechanicznej metody zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania iwosydenibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt Tibsovo nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji. Należy poinformować pacjentki o możliwym ryzyku dla płodu, jeśli produkt jest stosowany podczas ciąży lub jeśli pacjentka (lub partnerka leczonego mężczyzny) zajdzie w ciążę podczas leczenia lub w okresie 1 miesiąca po przyjęciu ostatniej dawki.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy iwosydenib i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu oceny przenikania iwosydenibu i jego metabolitów do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Podczas leczenia produktem Tibsovo oraz przez co najmniej 1 miesiąc po zastosowaniu ostatniej dawki należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu iwosydenibu na płodność u ludzi. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących płodności w celu oceny wpływu iwosydenibu. W trwającym 28 dni badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym obserwowano działania niepożądane dotyczące narządów rozrodczych (patrz punkt 5.3). Kliniczne znaczenie tych działań nie jest znane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Iwosydenib ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów przyjmujących iwosydenib zgłaszano wystąpienie zmęczenia i zawrotów głowy pochodzenia ośrodkowego (patrz punkt 4.8); należy to wziąć pod uwagę podczas oceny zdolności pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Nowo rozpoznana ostra białaczka szpikowa leczona w skojarzeniu z azacytydyną

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: wymioty (40%), neutropenia (31%), małopłytkowość (28%), wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (21%), bezsenność (19%).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zespół różnicowania (8%) oraz małopłytkowość (3%).

U pacjentów leczonych iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną, częstość zaprzestania podawania iwosydenibu z powodu działań niepożądanych wynosiła 6%. Działaniami niepożądanymi

prowadzącymi do zaprzestania leczenia były: wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (1%), bezsenność (1%), neutropenia (1%) oraz małopłytkowość (1%).

Częstość przerywania podawania iwosydenibu z powodu działań niepożądanych wynosiła 35%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania podawania leku były: neutropenia (24%), wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (7%), małopłytkowość (7%), leukopenia (4%) oraz zespół różnicowania (3%).

Częstość zmniejszenia dawki iwosydenibu z powodu działań niepożądanych wynosiła 19%. Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki były: wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (10%), neutropenia (8%) oraz małopłytkowość (1%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Częstości działań niepożądanych są oparte na badaniu AG120-C-009, które obejmowało 72 pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, zrandomizowanych i leczonych iwosydenibem (w dawce 500 mg na dobę) w skojarzeniu z azacytydyną. Mediana czasu trwania leczenia produktem Tibsovo wynosiła 8 miesięcy (zakres od 0,1 do 40,0 miesięcy). Częstości występowania działań niepożądanych są oparte na częstościach występowania zdarzeń niepożądanych z powodu wszystkich przyczyn, gdzie odsetek zdarzeń powodujących działanie niepożądane może mieć inne przyczyny niż iwosydenib, takie jak choroba, inne produkty lecznicze lub niepowiązane przyczyny.

Częstości występowania działań niepożądanych określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2 – Działania niepożądane zgłoszone u pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową leczonych iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną w badaniu klinicznym AG120-C-009 (N=72)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Zespół różnicowania, leukocytoza, małopłytkowość, neutropenia
	Często	Leukopenia
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego
	Często	Neuropatia obwodowa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wymioty ¹
	Często	Ból jamy ustnej i gardła
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból kończyny, ból stawów, ból pleców
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie

¹ Grupowe określenie obejmujące wymioty i odruchy wymiotne.

Uprzednio leczony, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak dróg żółciowych

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: zmęczenie (43%), nudności (42%), ból brzucha (35%), biegunka (35%), zmniejszony apetyt (24%), wodobrzusze (23%), wymioty (23%), niedokrwistość (19%) i wysypka (15%).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: wodobrzusze (2%), hiperbilirubinemia (2%) oraz żółtaczką cholestatyczną (2%).

U pacjentów leczonych iwosydenibem, częstość zaprzestania leczenia z powodu działań niepożądanych wynosiła 2%. Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zaprzestania leczenia były: wodobrzusze (1%) oraz hiperbilirubinemia (1%).

Częstość przerywania podawania iwosydenibu z powodu działań niepożądanych wynosiła 16%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania podawania leku były: hiperbilirubinemia (3%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (3%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (3%), wodobrzusze (2%) oraz zmęczenie (2%).

Częstość zmniejszenia dawki iwosydenibu z powodu działań niepożądanych wynosiła 4%. Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki były: wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (3%) oraz neuropatia obwodowa (1%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Częstości działań niepożądanych są oparte na badaniu AG120-C-005, które obejmowało 123 pacjentów z uprzednio leczonym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, zrandomizowanych i leczonych iwosydenibem w dawce 500 mg raz na dobę. Mediana czasu trwania leczenia produktem Tibsovo wynosiła 2,8 miesiąca (zakres od 0,1 do 45,1 miesiąca; średnia (odchylenie standardowe [SD]) 6,7 (8,2) miesiąca).

Częstości występowania działań niepożądanych są oparte na częstościach występowania zdarzeń niepożądanych z powodu wszystkich przyczyn, gdzie odsetek zdarzeń powodujących działanie niepożądane może mieć inne przyczyny niż iwosydenib, takie jak choroba, inne produkty lecznicze lub niepowiązane przyczyny.

Częstość występowania działań niepożądanych określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3 - Działania niepożądane zgłoszone u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych leczonych iwosydenibem w badaniu klinicznym AG120-C-005 (N=123)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszony apetyt
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Neuropatia obwodowa, ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wodobrzusze, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Żółtaczką cholestatyczną, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka ¹
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie
	Często	Upadki
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi

	Często	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zmniejszenie liczby krwinek białych, zmniejszenie liczby płytek krwi
--	--------	---

¹ Grupowe określenie obejmujące wysypkę, wysypkę plamkowo-grudkową, rumień, wysypkę plamkową, uogólnione złuszczone zapalenie skóry, wysypkę polekową i nadwrażliwość na lek.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół różnicowania u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (patrz punkty 4.2 i 4.4)

W badaniu AG120-C-009 spośród 72 pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, leczonych produktem Tibsovo w skojarzeniu z azacytydyną, u 14% wystąpił zespół różnicowania. Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia iwosydenibem z powodu zespołu różnicowania, a przerwanie podawania leku (3%) w celu złagodzenia objawów przedmiotowych lub podmiotowych było wymagane u mniejszości pacjentów. Spośród 10 pacjentów, u których wystąpił zespół różnicowania, wszyscy wyzdrowieli po przerwaniu leczenia lub po przerwie w dawkowaniu produktu Tibsovo. Mediana czasu do wystąpienia zespołu różnicowania wynosiła 20 dni. Zespół różnicowania występował już po 3 dniach i do 46 dni po rozpoczęciu leczenia podczas terapii skojarzonej.

Wydłużenie odstępu QTc (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5)

W badaniu AG120-C-009 spośród 72 pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, leczonych iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną, u 21% zgłaszano wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie; u 11% wystąpiły działania niepożądane o nasileniu 3. lub wyższego stopnia. Na podstawie analizy elektrokardiogramów, u 15% pacjentów leczonych iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną, u których wykonano co najmniej jedno badanie EKG po badaniu początkowym, stwierdzono odstęp QTc > 500 ms, u 24% stwierdzono zwiększenie od wartości początkowych QTc > 60 ms. Jeden procent (1%) pacjentów przerwał leczenie iwosydenibem z powodu wydłużenia odstępu QT w elektrokardiogramie, u 7% i 10% pacjentów było wymagane odpowiednio przerwanie podawania leku i zmniejszenie dawki. Mediana czasu do wystąpienia wydłużenia odstępu QT u pacjentów leczonych iwosydenibem wynosiła 29 dni. Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie występowało już po 1 dniu i do 18 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W badaniu AG120-C-005, u 123 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, leczonych iwosydenibem w monoterapii, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie zgłoszono u 10%; u 2% pacjentów wystąpiły działania niepożądane o nasileniu 3. lub wyższego stopnia. Na podstawie analizy elektrokardiogramów, u 2% pacjentów wartość odstępu QTc była > 500 ms, a u 5% wydłużenie odstępu QTc wynosiło > 60 ms od wartości wyjściowych. W celu złagodzenia objawów przedmiotowych lub podmiotowych 3% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki. Mediana czasu do wystąpienia wydłużenia odstępu QT u pacjentów leczonych iwosydenibem w monoterapii wynosiła 28 dni. Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie występowało już po 1 dniu i do 23 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Specjalne populacje

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności iwosydenibu u pacjentów z umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy B i C w skali Childa-Pugha). U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha) obserwowano tendencję do częstszego występowania działań niepożądanych (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania działanie toksyczne prawdopodobnie będzie się objawiało nasileniem działań niepożądanych związanych z iwosydenibem (patrz punkt 4.8). Należy ściśle monitorować pacjentów oraz zapewnić odpowiednie leczenie podtrzymujące (patrz punkty 4.2 i 4.4). Nie ma swoistej odtrutki w przypadku przedawkowania iwosydenibu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe; inne leki przeciwnowotworowe
kod ATC: L01XX62

Mechanizm działania

Iwosydenib jest inhibitorem zmutowanego enzymu IDH1. Zmutowany IDH1 przekształca alfa-ketoglutaran (α -KG) w 2-hydroksyglutaran (2-HG), który blokuje różnicowanie komórkowe oraz sprzyja nowotworzeniu zarówno w nowotworach hematologicznych, jak i niehematologicznych. Mechanizm działania iwosydenibu poza jego zdolnością do zmniejszania stężenia 2-HG i przywracania różnicowania komórkowego nie jest w pełni poznany we wszystkich wskazaniach.

Działanie farmakodynamiczne

Podawanie wielokrotnych dawek iwosydenibu – 500 mg na dobę, powodowało zmniejszenie stężeń 2-HG w osoczu u pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego i rakiem dróg żółciowych, z mutacją IDH1, do wartości zbliżonych do wartości obserwowanych u zdrowych osób. W szpiku kostnym pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego oraz w guzach poddanych biopsji u pacjentów z rakiem dróg żółciowych średnie (% współczynnik zmienności [%CV]) zmniejszenie stężeń 2-HG wyniosło odpowiednio 93,1% (11,1%) i 82,2% (32,4%).

Stosując model stężenia iwosydenibu-QTc, zależne od stężenia wydłużenie odstępu QTc o około 17,2 ms (90% CI: 14,7; 19,7) przewidywano przy C_{max} w stanie stacjonarnym na podstawie analizy 173 pacjentów z AML, którzy otrzymywali 500 mg iwosydenibu raz na dobę. Na podstawie analizy 101 pacjentów z rakiem dróg żółciowych, którzy otrzymali iwosydenib w dawce 500 mg na dobę, przy C_{max} w stanie stacjonarnym po podaniu dawki dobowej 500 mg, obserwowano zależne od stężenia wydłużenie odstępu QTc o około 17,2 ms (90% CI: 14,3; 20,2) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Skuteczność kliniczna

Nowo rozpoznana ostra białaczka szpikowa leczona w skojarzeniu z azacytydyną

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Tibsovo oceniano w randomizowanym, wielośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą (AG120-C-009) z udziałem 146 dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z mutacją IDH1, którzy nie kwalifikowali się do intensywnej chemioterapii indukcyjnej, na podstawie co najmniej jednego z następujących kryteriów: wiek 75 lat lub powyżej, stan sprawności według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) wynoszący 2, ciężka choroba serca lub płuc, zaburzenie czynności wątroby ze stężeniem bilirubiny $>1,5$ -krotności górnej granicy normy, klirens kreatyniny <45 ml/min lub inne choroby współistniejące. U wszystkich pacjentów przeprowadzono analizę mutacji genów w celu centralnego potwierdzenia mutacji IDH1 ze szpiku kostnego i (lub) krwi obwodowej przy użyciu testu *Abbott RealTime IDH1* (*Abbott RealTime IDH1 Assay*). Pacjenci zostali

losowo przydzieleni do grupy otrzymującej doustnie produkt Tibsovo w dawce 500 mg lub dopasowane placebo raz na dobę z azacytydyną w dawce 75 mg/m² pc./dobę podskórnie lub dożylnie przez 1 tydzień co 4 tygodnie do zakończenia badania, progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.

Mediana wieku pacjentów leczonych produktem Tibsovo wynosiła 76 lat (zakres: od 58 do 84 lat); 58% stanowili mężczyźni; 21% było Azjatów, 17% pacjentów rasy białej, 61% niezgłoszonych; stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (19%), 1 (44%) lub 2 (36%). Siedemdziesiąt pięć procent pacjentów miało ostrą białaczkę szpikową *de novo*. Ogólnie, pacjenci udokumentowali korzystne (4%), pośrednie (67%) lub słabe/inne (26%) ryzyko cytogenetyczne, ocenione przez badaczy na podstawie wytycznych praktyki klinicznej *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) w onkologii (2017).

Skuteczność oparto na pierwszorzędownym punkcie końcowym dotyczącym skuteczności, przeżyciu bez zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS), mierzonym od daty randomizacji do niepowodzenia leczenia, nawrotu od remisji lub zgonu z dowolnej przyczyny. Niepowodzenie leczenia zdefiniowano jako nieosiągnięcie całkowitej remisji (ang. *complete remission*, CR) do 24. tygodnia. Całkowite przeżycie (ang. *overall survival*, OS), odsetek CR, CR + CR z częściową odnową hematologiczną (CR + CRh) i odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) były kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi skuteczności (Tabela 4 i Rysunek 1).

Tabela 4 – Wyniki skuteczności u pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową leczonych w skojarzeniu z azacytydyną

Punkt końcowy	Iwosydenib (500 mg na dobę) + azacytydyna N=72	Placebo + azacytydyna N=74
Przeżycie bez zdarzeń , zdarzenia (%)	46 (63,9)	62 (83,8)
Niepowodzenie leczenia	42 (58,3)	59 (79,7)
Nawrót	3 (4,2)	2 (2,7)
Zgon	1 (1,4)	1 (1,4)
Współczynnik ryzyka ¹ (95% CI)	0,33 (0,16, 0,69)	
OS zdarzenia (%)	28 (38,9)	46 (62,2)
Mediana OS (95% CI) miesiące	24,0 (11,3, 34,1)	7,9 (4,1, 11,3)
Współczynnik ryzyka 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)
Iloraz szans ³ (95% CI)	4,76 (2,15, 10,50)	
CR + CRh odsetek, n (%)	38 (52,8)	13 (17,6)
95% CI ²	(40,7, 64,7)	(9,7, 28,2)
Iloraz szans ³ (95% CI)	5,01 (2,32, 10,81)	
CR + CRi odsetek, n (%)	39 (54,2)	12 (16,2)
95% CI ²	(42,0, 66,0)	(8,7, 26,6)
Iloraz szans ³ (95% CI)	5,90 (2,69, 12,97)	

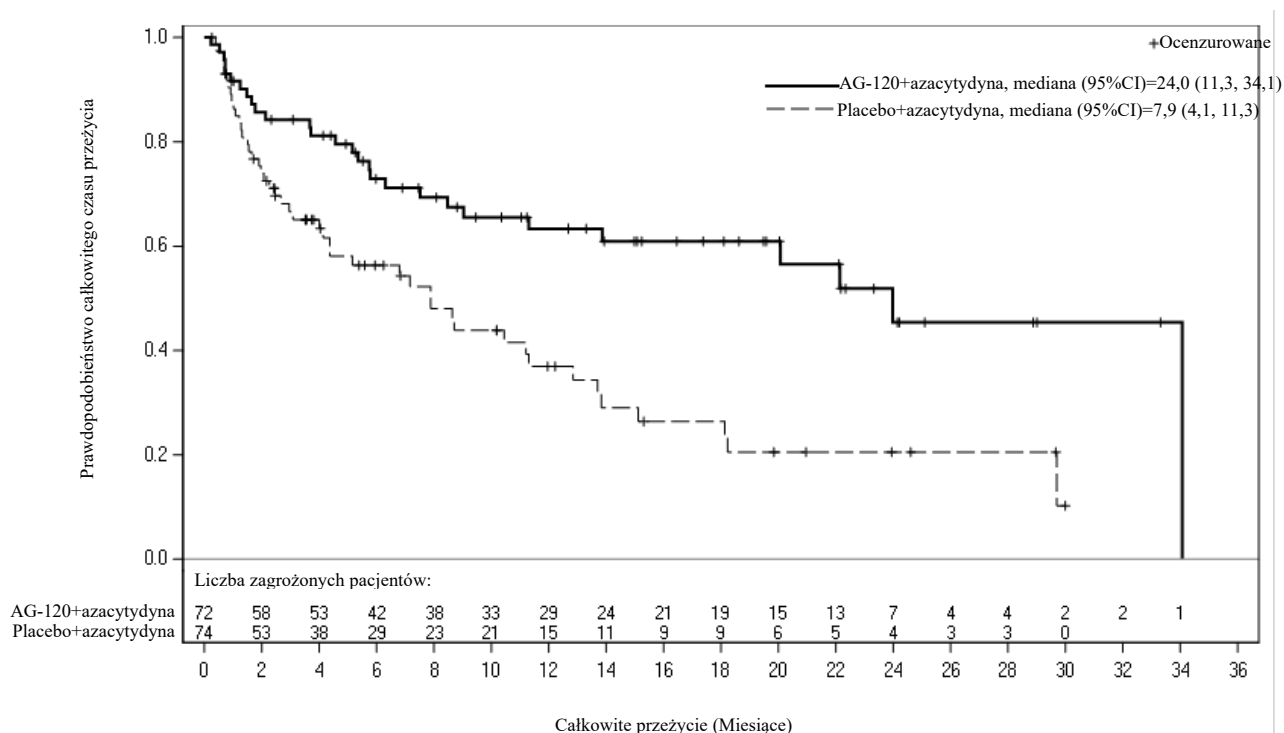
CI: przedział ufności (ang. *confidence interval*); CR = całkowita remisja; CRh = całkowita remisja z częściową odnową hematologiczną (ang. *complete remission with partial hematologic recovery*); CRi = całkowita remisja z niepełną odnową hematologiczną (ang. *complete remission with incomplete hematologic recovery*); OS = całkowite przeżycie; PR = częściowa odpowiedź (ang. *partial response*).

¹ Współczynnik ryzyka jest szacowany przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa stratyfikowanego przez czynniki stratyfikacyjne randomizacji (status AML i region geograficzny) z PBO+AZA (Placebo + Azacytydyna) jako mianownikiem.

² Przedział ufności CI procentowy jest obliczony metodą Cloppera i Pearsona (dokładny dwumian).

³ Oszacowanie Cochran-Mantel-Haenszela (CMH) dla ilorazu szans jest obliczane z PBO+AZA (Placebo + Azacytydyna) jako mianownikiem.

Rysunek 1: Wykres Kaplana-Meiera dotyczący całkowitego przeżycia (OS)



AG120=iwosydenib

Zaktualizowana analiza OS, przeprowadzona dla 64,2% (N=95) zdarzeń, potwierdziła korzyść w zakresie przeżycia całkowitego po zastosowaniu produktu Tibsovo w skojarzeniu z azacetydyną w porównaniu z placebo w skojarzeniu z azacetydyną, z medianą OS wynoszącą odpowiednio 29,3 miesiąca w porównaniu z 7,9 miesiąca (HR=0,42; 95% CI: 0,27 do 0,65).

Uprzednio leczony, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak dróg żółciowych

Skuteczność produktu Tibsovo oceniano w randomizowanym (2:1), wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym fazy 3 (badanie AG120-C-005) z udziałem 185 dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją IDH1 R132, u których choroba postępowała po co najmniej 1, ale nie więcej niż 2 wcześniejszych schematach leczenia, w tym co najmniej jednym schemacie zawierającym gemcytabinę lub 5-FU i przewidywanym przeżyciem ≥ 3 miesięcy.

Pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej produkt Tibsovo w dawce 500 mg doustnie raz na dobę lub grupy otrzymującej dopasowane placebo do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Randomizację stratyfikowano według liczby wcześniejszych terapii (1 lub 2). Kwalifikujący się pacjenci, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo, mogli przejść do grupy otrzymującej Tibsovo po udokumentowanej radiologicznie progresji choroby, ocenionej przez badacza. Analiza mutacji genów w celu centralnego potwierdzenia mutacji IDH1 z biopsji tkanki guza została przeprowadzona u wszystkich pacjentów przy użyciu testu docelowego Oncomine Dx (Oncomine Dx Target Test).

Mediana wieku wynosiła 62 lata (zakres: od 33 do 83 lat). Większość pacjentów stanowiły kobiety (63%), 57% było rasy białej, a 37% miało stan sprawności w skali ECOG 0 (37%) lub 1 (62%). Wszyscy pacjenci otrzymali wcześniej co najmniej 1 linię leczenia systemowego, a 47% otrzymało dwie wcześniejsze linie. Większość pacjentów miała wewnątrztrętrowego raka dróg żółciowych (91%) w chwili rozpoznania, a u 92% występowały przerzuty. W obu grupach 70% pacjentów miało mutację R132C, 15% miało mutację R132L, 12% miało mutację R132G, 1,6% miało mutację R132S, a 1,1% miało mutację R132H.

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) określone przez Niezależne Centrum Radiologii (IRC) zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) wersja 1.1, które zdefiniowano jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z powodu jakiegokolwiek przyczyny.

Przeżycie całkowite (OS) było drugorzędowym punktem końcowym skuteczności. Zgodnie z protokołem, duży odsetek (70,5%) pacjentów z ramienia placebo przeszedł na leczenie produktem Tibsovo po radiologicznej progresji choroby, ocenionej przez badacza.

Wyniki skuteczności podsumowano w Tabeli 5.

Tabela 5 – Wyniki skuteczności u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych

Punkt końcowy	Iwosydenib (500 mg na dobę)	Placebo
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) określone przez IRC	N=124	N=61
Zdarzenia, n (%)	76 (61)	50 (82)
Postępująca choroba	64 (52)	44 (72)
Zgon	12 (10)	6 (10)
Mediana PFS, miesiące (95% CI)	2,7 (1,6, 4,2)	1,4 (1,4, 1,6)
Współczynnik ryzyka (95% CI)¹	0,37 (0,25, 0,54)	
Wartość p²	<0,0001	
PFS odsetek (%)³		
6 miesięcy	32,0	NO
12 miesięcy	21,9	NO
	Iwosydenib (500 mg na dobę)	Placebo
Całkowite przeżycie⁴	N=126	N=61
Zgony, n (%)	100 (79)	50 (82)
Mediana OS (miesiące, 95% CI)	10,3 (7,8, 12,4)	7,5 (4,8, 11,1)
Współczynnik ryzyka (95% CI)¹	0,79 (0,56, 1,12)	
Wartość p²	0,093	

IRC: Niezależne Centrum Radiologii; CI: przedział ufności (ang. *confidence interval*); NO = nie do oszacowania

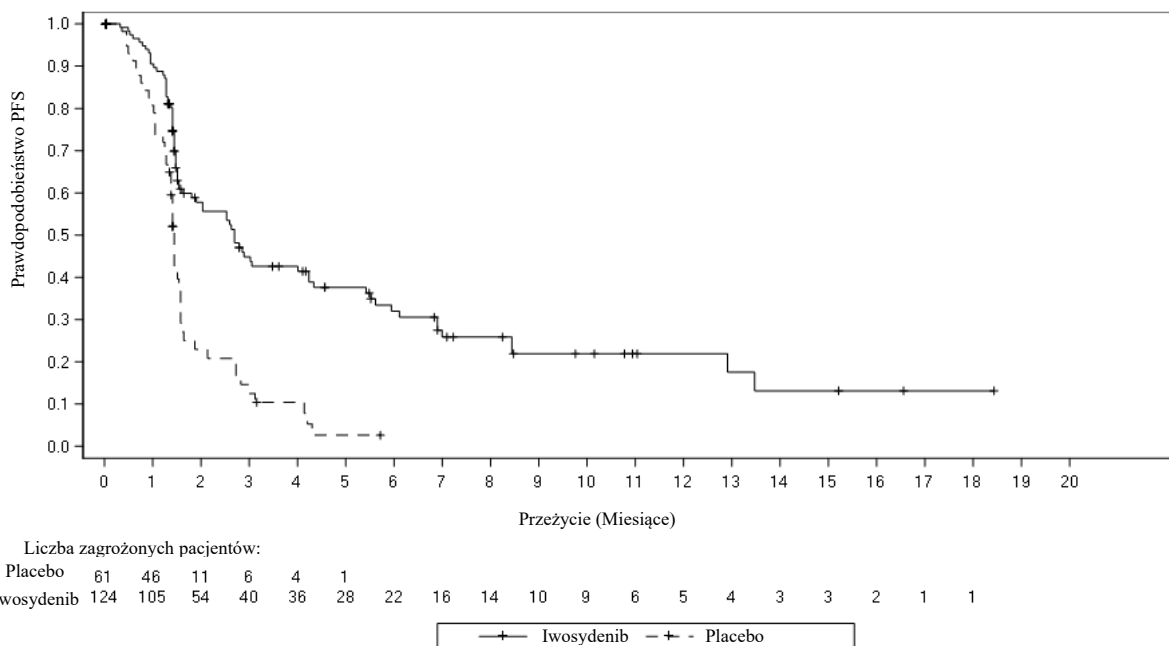
¹ Współczynnik ryzyka oblicza się z warstwowego modelu regresji Coxa. Współczynnik stratyfikacyjny to liczba wcześniejszych linii terapii w momencie randomizacji.

² Wartość p oblicza się z jednostronnego warstwowego testu log-rank bez dostosowania do krzyżowania. Współczynnik stratyfikacyjny to liczba wcześniejszych linii terapii w momencie randomizacji.

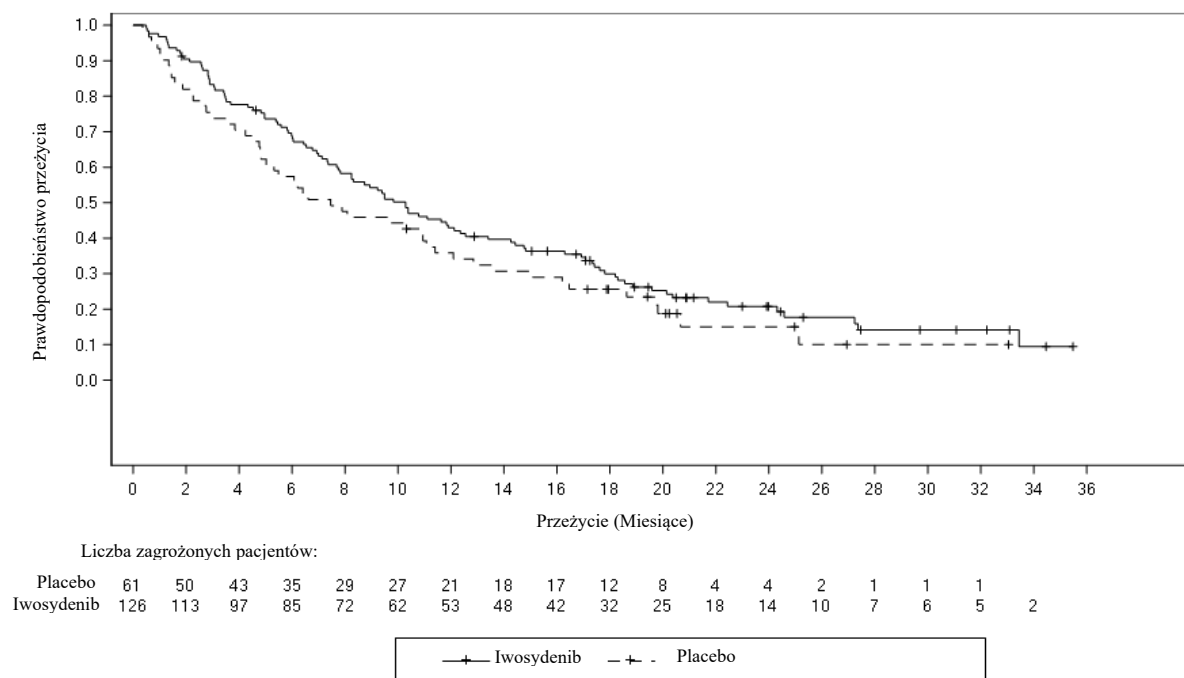
³ Na podstawie estymacji Kaplana-Meiera. Żaden pacjent zrandomizowany do grupy otrzymującej placebo nie osiągnął PFS wynoszącego 6 miesięcy lub dłużej.

⁴ Wyniki OS są oparte na ostatecznej analizie OS (na podstawie 150 zgonów; data odcięcia danych: 30 maja 2020 r.), która miała miejsce 16 miesięcy po ostatecznej analizie PFS (data odcięcia danych: 31 stycznia 2019 r.).

Rysunek 2: Wykres Kaplana-Meiera dotyczący przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) według IRC



Rysunek 3: Wykres Kaplana-Meiera dotyczący całkowitego przeżycia



Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Tibsovo we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu wszystkich stanów

zaliczanych do kategorii nowotworów złośliwych (z wyjątkiem guzów ośrodkowego układu nerwowego, nowotworów układu krwiotwórczego i limfatycznego) oraz w leczeniu nowotworów złośliwych ośrodkowego układu nerwowego.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Tibsovo w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W sumie 10 badań klinicznych przyczyniło się do scharakteryzowania farmakologii klinicznej iwosydenibu. Przeprowadzono pięć badań z udziałem zdrowych ochotników i 3 badania z udziałem pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi, w tym 2 badania z udziałem pacjentów z rakiem dróg żółciowych. Przeprowadzono dwa badania z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną AML otrzymujących iwosydenib w skojarzeniu z azacytydyną. Farmakokinetyczne punkty końcowe oceniano w osoczu i w moczu. Farmakodynamiczne punkty końcowe oceniono w osoczu, moczu, biopsji guza i szpiku kostnym (dotyczy wyłącznie badań pacjentów z zaawansowanymi nowotworami).

Właściwości farmakokinetyczne iwosydenibu w dawce 500 mg w stanie stacjonarnym były porównywalne u pacjentów z nowo rozpoznaną AML i rakiem dróg żółciowych.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 500 mg mediana czasu do osiągnięcia C_{max} (T_{max}) wynosiła około 2 godzin u pacjentów z nowo rozpoznaną AML leczonych iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną oraz u pacjentów z rakiem dróg żółciowych.

U pacjentów z nowo rozpoznaną AML leczonych iwosydenibem (dawka dobową 500 mg) w skojarzeniu z azacytydyną, średnia wartość C_{max} w stanie stacjonarnym wynosiła 6145 ng/ml (CV%: 34), a średnia wartość AUC w stanie stacjonarnym wynosiła 106 326 ng·h/ml (CV%: 41).

U pacjentów z rakiem dróg żółciowych średnia wartość C_{max} wynosiła 4060 ng/ml (%CV: 45) po podaniu pojedynczej dawki 500 mg i 4799 ng/ml (CV%: 33) w stanie stacjonarnym dla dawki 500 mg na dobę. Wartość AUC wynosiła 86 382 ng·h/ml (CV%: 34).

Wskaźniki kumulacji wynosiły około 1,6 dla AUC i 1,2 dla C_{max} u pacjentów z nowo rozpoznaną AML leczonych iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną oraz około 1,5 dla AUC i 1,2 dla C_{max} u pacjentów z rakiem dróg żółciowych, w ciągu jednego miesiąca, gdy iwosydenib podawano w dawce 500 mg na dobę. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągnęto w ciągu 14 dni podawania dawki raz na dobę.

Znaczące zwiększenie wartości C_{max} iwosydenibu (o około 98%; 90% CI: 79, 119) oraz wartości AUC_{inf} (o około 25%) obserwowano po podaniu pojedynczej dawki z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu (około 900 do 1000 kalorii, 56% do 60% tłuszczu) u zdrowych osób (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej średnia pozorna objętość dystrybucji iwosydenibu w stanie stacjonarnym (V_c/F) wynosi 3,20 l/kg (CV%: 47,8) u pacjentów z nowo rozpoznaną AML leczonych iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną oraz 2,97 l/kg (CV%: 25,9) u pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych iwosydenibem w monoterapii.

Metabolizm

Iwosydenib był dominującym składnikiem (> 92%) całkowitej radioaktywności w osoczu zdrowych osób. Jest metabolizowany głównie przez szlaki oksydacyjne, w których pośredniczy głównie CYP3A4, z niewielkim udziałem szlaków N-dealkilacji i hydrolizy.

Iwosydenib indukuje CYP3A4 (w tym jego własny metabolizm), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i może indukować CYP2C19 i UGTs. W związku z tym może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na substraty tych enzymów (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.6).

Iwosydenib hamuje glikoproteinę P *in vitro* i może indukować glikoproteinę P. W związku z tym może zmieniać ogólnoustrojową ekspozycję na substancje czynne, które są transportowane głównie przez glikoproteinę P (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Dane z badań *in vitro* sugerują, że iwosydenib może potencjalnie hamować OAT3, OATP1B1 i OATP1B3 w klinicznie istotnych stężeniach, a zatem może zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na substraty OAT3, OATP1B1 lub OATP1B3 (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

U pacjentów z nowo rozpoznaną AML leczonych iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną, średni pozorny klirens iwosydenibu w stanie stacjonarnym wynosił 4,6 l/godzinę (35%) ze średnim okresem półtrwania w fazie końcowej wynoszącym 98 godzin (42%).

U pacjentów z rakiem dróg żółciowych średni pozorny klirens iwosydenibu w stanie stacjonarnym wynosił 6,1 l/godzinę (31%), a średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosił 129 godzin (102%).

U zdrowych ochotników 77% pojedynczej doustnej dawki iwosydenibu zostało znalezione w kale, z czego 67% odzyskano w postaci niezmienionej. Około 17% pojedynczej dawki doustnej wykryto w moczu, z czego 10% odzyskano w postaci niezmienionej.

Liniiowość lub nieliniiowość

Wartości AUC i C_{max} iwosydenibu zwiększyły się w sposób mniej niż proporcjonalny do dawki, dla dawki od 200 mg do 1200 mg raz na dobę (dawka 0,4 do 2,4 razy większa niż zalecana).

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano klinicznie znaczącego wpływu na właściwości farmakokinetyczne iwosydenibu u starszych pacjentów w wieku do 84 lat. Właściwości farmakokinetyczne iwosydenibu u pacjentów w wieku 85 lat lub starszych są nieznane (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m² pc.) nie obserwowano klinicznie znaczącego wpływu na właściwości farmakokinetyczne iwosydenibu. Właściwości farmakokinetyczne iwosydenibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m² pc.) lub zaburzeniami czynności nerek wymagającymi dializy są nieznane (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Stosując klasyfikację NCI, nie zaobserwowano klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę iwosydenibu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Farmakokinetyka iwosydenibu u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest nieznana u pacjentów z nowo rozpoznaną AML i rakiem dróg żółciowych (patrz punkt 4.2). Brak danych farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby stratyfikowanymi w skali Childa-Pugha.

Inne

Nie zaobserwowano klinicznie znaczącego wpływu na właściwości farmakokinetyczne iwosydenibu w zależności od płci, rasy, masy ciała lub stanu sprawności wg ECOG.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Farmakologia bezpieczeństwa

Potencjalny wpływ iwosydenibu na wydłużenie odstępu QT wykazano w badaniach przedklinicznych *in vitro* i *in vivo* z klinicznie istotnymi stężeniami w osoczu.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach na zwierzętach z klinicznie istotnymi ekspozycjami iwosydenib wywoływał nieprawidłowości hematologiczne (niedobór komórek szpiku kostnego, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie masy krwinek czerwonych wraz z hematopoezą pozaszpikową w śledzionie), toksyczność żołądkowo-jelitową, zmiany w tarczycy (hipertrofia/przerost komórek pęcherzykowych u szczurów), toksyczne działanie na wątrobę (zwiększona aktywność aminotransferaz, zwiększona masa ciała, przerost i martwica komórek wątrobowych u szczurów oraz przerost komórek wątrobowych związany ze zwiększoną masą wątroby u małp) oraz wyniki dotyczące nerek (wakuolizacja i martwica kanalików nerkowych u szczurów). Toksyczne działanie obserwowane w układzie krwiotwórczym, układzie pokarmowym i nerkach było odwracalne, podczas gdy zaobserwowane toksyczne działanie na wątrobę, śledzionę i tarczycę utrzymywało się pod koniec okresu rekonwalescencji.

Genotoksyczność i rakotwórczość

Iwosydenib nie wykazywał działania mutagennego ani klastogennego w konwencjonalnych testach genotoksyczności *in vitro* i *in vivo*. Nie przeprowadzono badań rakotwórczości iwosydenibu.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

Nie przeprowadzono badań wpływu iwosydenibu na płodność. W 28-dniowym badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów obserwowano zanik macicy u samic przy nietolerowanych poziomach dawek, które około 1,7-krotnie przekraczały ekspozycję kliniczną (na podstawie wartości AUC) i był odwracalny po 14 dniach okresu regeneracji. Zwyródnienie jąder obserwowano u samców przy nietolerowanych poziomach dawek, które około 1,2-krotnie przekraczały ekspozycję kliniczną (na podstawie wartości AUC) u zwierząt przedwcześnie uśmierconych.

W badaniach rozwoju zarodka i płodu u szczurów, przy braku działania toksycznego na matkę, obserwowano mniejszą masę ciała płodów i opóźnione kostnienie szkieletu. U królików obserwowano toksyczne działanie na matkę, samoistne poronienia, zmniejszoną masę ciała płodów, zwiększoną liczbę poronień po zagnieżdżeniu się zarodka, opóźnione kostnienie szkieletu i zmiany w rozwoju narządów wewnętrznych (mała śledziona). Badania na zwierzętach wskazują, że iwosydenib przenika przez łożysko i znajduje się w osoczu płodu. U szczurów i królików poziomy, przy których nie występowały działania niepożądane dla rozwoju zarodka i płodu, były odpowiednio 0,4-krotnością i 1,4-krotnością ekspozycji klinicznej (na podstawie wartości AUC).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa

Hypromelozy octanobursztynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Sodu laurylosiarczan (E487)

Otoczka

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Laktoza jednowodna
Triacetyna
Indygokarminy lak aluminiowy (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem z polipropylenu (PP), zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci oraz ze zgrzewaną indukcyjnie wkładką uszczelniającą z polietylenu (PE). Każda butelka zawiera 60 tabletek powlekanych oraz środek pochłaniający wilgoć w postaci żelu krzemionkowego w pojemniku z HDPE.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1728/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 maja 2023 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports, PSURs*)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem do obrotu produktu Tibsovo w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym organem krajowym treść i format programu edukacyjnego, w tym środki przekazu, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu.

Program edukacyjny skierowany jest do pacjentów z AML, którym przepisano Tibsovo, w celu dalszego dostarczenia informacji dotyczących ważnego zidentyfikowanego ryzyka zespołu różnicowania.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Tibsovo jest wprowadzany do obrotu, wszyscy pacjenci, którzy mają stosować Tibsovo, otrzymają następujący pakiet edukacyjny:

Pakiet informacyjny dla pacjenta:

- Ulotka dla pacjenta
- Karta ostrzegawcza dla pacjenta:
 - o Informacja dla pacjentów z AML, że leczenie produktem Tibsovo może powodować zespół różnicowania.
 - o Opis objawów przedmiotowych i podmiotowych stanowiących zagrożenie dla bezpieczeństwa pacjenta oraz kiedy należy szukać pomocy medycznej w przypadku podejrzenia zespołu różnicowania.
 - o Ostrzeżenie dla personelu medycznego leczącego pacjenta w dowolnym czasie, w tym w nagłych przypadkach, że pacjent stosuje produkt Tibsovo.
 - o Dane kontaktowe lekarza prowadzącego, który przepisał Tibsovo.
 - o Karta musi być dostępna przez cały czas i przedstawiana każdemu pracownikowi ochrony zdrowia.

Karta ostrzegawcza dla pacjenta zostanie zintegrowana z opakowaniem, a jej treść będzie uzgodniona jako część oznakowania (Aneks III).

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tibsovo 250 mg tabletki powlekane
iwosydenib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 250 mg iwosydenibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Dodatkowe informacje - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie należy połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1728/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Tibsovo 250 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**BUTELKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tibsovo 250 mg tabletki powlekane
iwosydenib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 250 mg iwosydenibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Dodatkowe informacje - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie należy połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Les Laboratoires Servier

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1728/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

TREŚĆ KARTY OSTRZEGAWCZEJ DLA PACJENTA

KARTA OSTRZEGAWCZA DLA PACJENTA – OSTRA BIAŁACZKA SZPIKOWA

**Tibsovo 250 mg tabletki powlekane
iwosydenib**

Informacja dla pacjenta leczonego z powodu ostrej białaczki szpikowej

Ta Karta Ostrzegawcza dla Pacjenta zawiera ważne informacje dla pacjenta i personelu medycznego dotyczące leku Tibsovo.

- Należy zawsze mieć tę kartę przy sobie.
- Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o przyjmowaniu leku Tibsovo.
- Należy natychmiast skontaktować się z pracownikiem ochrony zdrowia i pokazać mu Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta, jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów.
- Należy upewnić się, że pacjent używa najnowszej wersji tej karty. To będzie ta wersja, która znajduje się w najnowszym opakowaniu tabletek.

O leczeniu

- Lek Tibsovo jest stosowany w leczeniu dorosłych z ostrą białaczką szpikową (AML - ang. *acute myeloid leukaemia*) i jest podawany w skojarzeniu z innym lekiem przeciwnowotworowym zwanym azacytydyną. Lek Tibsovo stosuje się wyłącznie u pacjentów, u których AML jest związana ze zmianą (mutacją) białka IDH1.
- Tibsovo może powodować **ciężkie działania niepożądane**, w tym ciężki stan znany jako **zespół różnicowania**.
- Zespół różnicowania, jeśli nie jest leczony, może zagrażać życiu.
- Zespół różnicowania u pacjentów z AML występował do 46 dni po rozpoczęciu leczenia.

Należy pilnie zwrócić się o pomoc lekarską, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących **objawów zespołu różnicowania**:

- gorączka
- kaszel
- trudności w oddychaniu
- wysypka
- zmniejszone oddawanie moczu
- zawroty głowy lub uczucie „pustki” w głowie
- szybkie zwiększenie masy ciała
- obrzęk rąk albo nóg

Więcej informacji o leku Tibsovo znajduje się w ulotce dla pacjenta.

Informacja dla fachowego personelu medycznego

- U pacjentów leczonych lekiem Tibsovo wystąpił zespół różnicowania, który w przypadku braku leczenia może zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu.
- Zespół różnicowania u pacjentów z AML wystąpił do 46 dni po rozpoczęciu leczenia.
- Zespół różnicowania jest związany z szybką proliferacją i różnicowaniem komórek szpiku kostnego.

Objawy to:

niezakaźna leukocytoza, obrzęk obwodowy, gorączka, duszność, wysięk opłucnowy, niedociśnienie tętnicze, niedotlenienie, obrzęk płuc, zapalenie płuc, wysięk osierdziowy, wysypka, przeciążenie płynami, zespół rozpadu guza i zwiększenie stężenia kreatyniny.

- W przypadku podejrzenia zespołu różnicowania należy podać ogólnie działający kortykosteroid oraz rozpocząć monitorowanie hemodynamiczne do czasu ustąpienia objawów i przez co najmniej 3 dni.

Więcej informacji o leku Tibsovo znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Proszę wypełnić tę sekcję

Nazwisko pacjenta: _____

Data urodzenia: _____

Data rozpoczęcia leczenia i dawka leku Tibsovo: _____

Kontakt w nagłych wypadkach do lekarza/szpitala: _____

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Tibsovo 250 mg tabletki powlekane iwosydenib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Tibsovo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tibsovo
3. Jak stosować lek Tibsovo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tibsovo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Tibsovo i w jakim celu się go stosuje

Co to jest Tibsovo

Tibsovo zawiera substancję czynną iwosydenib. Jest to lek stosowany w leczeniu określonych nowotworów, które zawierają zmutowany (zmieniony) gen odpowiedzialny za wytwarzanie białka znanego jako IDH1, które odgrywa ważną rolę w wytwarzaniu energii dla komórek. Kiedy gen IDH1 jest zmutowany, białko IDH1 jest zmienione i nie działa prawidłowo, a to powoduje zmiany w komórce, które mogą prowadzić do rozwoju raka.

Tibsovo blokuje zmutowaną postać białka IDH1 i pomaga spowolnić lub zatrzymać wzrost nowotworu.

W jakim celu stosuje się lek Tibsovo

Lek Tibsovo jest stosowany w leczeniu dorosłych z:

- ostrą białaczką szpikową (AML – ang. *acute myeloid leukaemia*). W przypadku stosowania u pacjentów z AML, lek Tibsovo będzie podawany w skojarzeniu z innym lekiem przeciwnowotworowym o nazwie „azacytydyna”;
- rakiem dróg żółciowych (znanym również jako nowotwór dróg żółciowych). Lek Tibsovo stosuje się w monoterapii, w leczeniu pacjentów, u których rak dróg żółciowych rozprzestrzenił się do innych części ciała i którzy byli leczeni co najmniej jedną wcześniejszą terapią.

Lek Tibsovo stosuje się wyłącznie u pacjentów, u których ostra białaczka szpikowa lub rak dróg żółciowych są związane ze zmianą (mutacją) białka IDH1.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tibsovo

Lekarz przeprowadzi badanie w celu sprawdzenia, czy u pacjenta występuje mutacja białka IDH1 przed podjęciem decyzji, czy ten lek jest właściwy do leczenia dla pacjenta.

Kiedy nie stosować leku Tibsovo

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na **iwosydenib** lub którykolwiek z **pozostałych składników** tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent przyjmuje już leki, takie jak dabigatran (lek stosowany w zapobieganiu tworzeniu się zakrzepów krwi), ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*, lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji i stanów lękowych), ryfampicyna (lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych) lub niektóre leki stosowane w leczeniu padaczki (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina);
- jeśli u pacjenta występuje wrodzona wada serca zwana „wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QTc”;
- jeśli w rodzinie pacjenta występowały nagłe zgony lub nieprawidłowe albo nieregularne bicie serca w dolnych jamach serca;
- jeśli u pacjenta występuje ciężka nieprawidłowość czynności elektrycznej serca, która wpływa na jego rytm, zwana „wydłużeniem odstępu QTc”.

Nie należy przyjmować leku Tibsovo, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta. Jeśli pacjent nie jest pewny, powinien porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Zespół różnicowania u pacjentów z AML:

Tibsovo może powodować ciężki stan znany jako **zespół różnicowania** u pacjentów z AML. Jest to stan, który wpływa na komórki krwi i może zagrażać życiu, jeśli nie jest leczony.

Należy pilnie zwrócić się o pomoc lekarską, jeśli po przyjęciu leku Tibsovo u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- gorączka,
- kaszel,
- trudności w oddychaniu,
- wysypka,
- zmniejszone oddawanie moczu,
- zawroty głowy lub uczucie „pustki” w głowie,
- szybkie zwiększenie masy ciała,
- obrzęk rąk albo nóg.

Mogą to być objawy zespołu różnicowania.

Opakowanie zawiera kartę ostrzegawczą dla pacjenta, którą należy zawsze mieć przy sobie. Karta zawiera ważne informacje dla pacjenta i personelu medycznego dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia któregoś z objawów zespołu różnicowania (patrz punkt 4).

Wydłużenie odstępu QTc:

Tibsovo może powodować ciężki stan zwany **wydłużeniem odstępu QTc**, który może powodować nieregularne bicie serca i zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca (nieprawidłowa aktywność elektryczna serca, która wpływa na jego rytm). Lekarz musi sprawdzić aktywność elektryczną serca przed leczeniem i podczas leczenia lekiem Tibsovo (patrz „Regularne badania”).

Należy pilnie zwrócić się o pomoc lekarską, jeśli po zażyciu leku Tibsovo wystąpią zawroty głowy, uczucie „pustki” w głowie, kołatanie serca lub omdlenie (patrz także punkt 4).

W trakcie leczenia należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Tibsovo przed rozpoczęciem przyjmowania jakiegokolwiek nowego leku, ponieważ może to zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca.

Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z powyższych ciężkich działań niepożądanych, lekarz może zalecić inne leki w celu ich leczenia oraz może zalecić przerwanie przyjmowania leku Tibsovo na jakiś czas lub całkowite przerwanie przyjmowania leku.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Tibsovo należy porozmawiać z lekarzem, jeśli:

- pacjent ma **choroby serca** lub **nieprawidłowe stężenie elektrolitów** (takich jak sód, potas, wapń lub magnez);
- pacjent **przyjmuje pewne leki, które mogą wpływać na serce** (np. leki przeciwaritmiczne stosowane w zapobieganiu arytmii, niektóre antybiotyki, niektóre leki przeciwgrzybicze oraz leki stosowane w zapobieganiu nudnościom i wymiotom - patrz „Tibsovo a inne leki”);
- pacjent ma zaburzenia czynności nerek;
- pacjent ma zaburzenia czynności wątroby.

Regularne badania

Przed leczeniem i podczas leczenia lekiem Tibsovo pacjent będzie ściśle monitorowany przez lekarza. Pacjent będzie potrzebować regularnego wykonywania elektrokardiogramów (EKG to zapis aktywności elektrycznej serca), aby monitorować bicie serca. Badanie EKG zostanie wykonane przed rozpoczęciem leczenia lekiem Tibsovo, raz w tygodniu przez pierwsze trzy tygodnie leczenia, a następnie co miesiąc. Dodatkowe badanie EKG może być wykonane zgodnie z zaleceniami lekarza. Jeśli pacjent zacznie przyjmować niektóre leki, które mogą wpływać na serce, przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia nowym lekiem zostanie wykonane badanie EKG, jeśli zajdzie taka potrzeba. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Tibsovo, a następnie regularnie, przeprowadzane będą także badania krwi.

W razie potrzeby lekarz może zmniejszyć dawkę leku Tibsovo, czasowo przerwać podawanie lub całkowicie przerwać podawanie leku.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ brak informacji dotyczącej stosowania leku w tej grupie wiekowej.

Tibsovo a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Wynika to z tego, że mogą one zmniejszać skuteczność działania leku Tibsovo lub zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, bądź też Tibsovo może wpływać na działanie innych leków.

W szczególności należy **powiedzieć lekarzowi**, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków, aby mógł zdecydować, czy należy zmienić leczenie:

- **antybiotyki** stosowane w zakażeniach bakteryjnych (np. erytromycyna, klarytromycyna, benzylopenicylina, cyprofloksacyna, lewofloksacyna);
- **warfaryna** (stosowana w zapobieganiu powstawaniu zakrzepów krwi);
- **leki stosowane w zakażeniach grzybiczych** (np. itraconazol, ketokonazol, flukonazol, izawukonazol, pozakonazol, worykonazol);

- **leki wpływające na rytm serca**, znane jako leki przeciwaritmiczne (np. diltiazem, werapamil, chinidyna);
- **leki stosowane w celu powstrzymania nudności i wymiotów**, znane jako leki przeciwwymiotne (np. aprepitant, ondansetron, tropisetron, granisetron);
- **leki stosowane po przeszczepieniu narządów**, znane jako leki immunosupresyjne (np. cyklosporyna, ewerolimus, syrolimus, takrolimus);
- **leki stosowane w leczeniu HIV** (np. raltegravir, rytonawir);
- **alfentanyl** (stosowany do znieczulenia w chirurgii);
- **fentanyl** (stosowany w ostrym bólu);
- **pimozyd** (stosowany w schizofrenii);
- **leki stosowane w leczeniu raka** (np. cyklofosfamid, ifosfamid, paklitaksel);
- **metadon** (stosowany w przypadku uzależnienia od morfiny lub heroiny, lub silnego bólu);
- **leki stosowane w cukrzycy typu 2** (np. pioglitazon, repaglinid);
- **omeprazol** (stosowany we wrzodach żołądka i refluksie żołądkowym);
- **furosemid** (stosowany w przypadku gromadzenia się płynu, zwanego obrzękiem);
- **leki stosowane w przypadku dużego stężenia cholesterolu**, znane jako statyny (np. atorwastatyna, prawastatyna, rozuwastatyna);
- **lamotrygina** (stosowana w padaczce).

Stosowanie leku Tibsovo z jedzeniem i piciem

Podczas leczenia lekiem Tibsovo **nie należy** spożywać grejpfrutów ani soku grejpfrutowego, ponieważ może to wpływać na działanie tego leku.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie zaleca się stosowania leku Tibsovo w czasie ciąży, ponieważ może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Kobiety w wieku rozrodczym powinny wykonać test ciążowy przed rozpoczęciem leczenia lekiem Tibsovo i powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia.

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania leku Tibsovo, powinna niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Antykoncepcja

Leku Tibsovo nie należy stosować w czasie ciąży, ponieważ może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Kobiety, które mogą zajść w ciążę lub mężczyźni, których partnerki mogą zajść w ciążę, muszą stosować skuteczną antykoncepcję, aby uniknąć ciąży podczas leczenia lekiem Tibsovo i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki.

Tibsovo może hamować prawidłowe działanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Jeśli pacjentka lub partnerka pacjenta stosuje hormonalne środki antykoncepcyjne (np. tabletki antykoncepcyjne, plastry lub implanty antykoncepcyjne), musi **również stosować metodę mechaniczną** (np. prezerwatywy lub diafragma), aby uniknąć ciąży. Należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką o odpowiedniej metodzie antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy Tibsovo przenika do mleka kobiecego. **Nie należy** karmić piersią dziecka podczas leczenia lekiem Tibsovo i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki.

Wpływ na płodność

Nie wiadomo, czy Tibsovo wpływa na płodność. W przypadku obaw związanych z płodnością podczas przyjmowania leku Tibsovo, należy porozmawiać z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten lek ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, obsługiwanie jakichkolwiek narzędzi lub maszyn. W przypadku złego samopoczucia po zażyciu leku Tibsovo, nie należy

prowadzić pojazdów ani obsługiwać żadnych narzędzi, ani maszyn, dopóki pacjent nie poczuje się dobrze.

Lek Tibsovo zawiera laktozę i sól

Jeśli stwierdzono u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Tibsovo

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

Zalecana dawka to **2 tabletki** (500 mg iwosydenibu) przyjmowane raz na dobę, mniej więcej **o tej samej porze każdego dnia**.

Lekarz może zalecić przyjmowanie **1 tabletki** (250 mg iwosydenibu), jeśli pacjent **przyjmuje inne leki** lub aby **lepiej tolerować niektóre możliwe działania niepożądane**.

- Tabletki należy przyjmować **bez posiłku**. Nie należy nic jeść przez **2 godziny przed zażyciem** i przez **1 godzinę po** zażyciu tabletek.
- Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.
- **Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć** znajdującego się w butelce. Środek pochłaniający wilgoć pomaga chronić tabletki przed wilgocią (patrz punkt 5 i punkt 6).
- Jeśli po zażyciu zwykłej dawki wystąpią wymioty, **nie należy** przyjmować dodatkowych tabletek. Następną dawkę należy przyjąć jak zwykle następnego dnia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Tibsovo

W razie przypadkowego przyjęcia większej liczby tabletek niż przepisał lekarz, **należy pilnie zwrócić się o pomoc lekarską** i zabrać ze sobą butelkę z lekiem.

Pominięcie zastosowania leku Tibsovo

W przypadku pominięcia dawki lub nieprzyjęcia dawki o zwykłej porze, należy przyjąć tabletki tak szybko, jak to jest możliwe, chyba że termin zażycia kolejnej dawki przypada w ciągu 12 godzin. **Nie należy** przyjmować dwóch dawek w ciągu 12 godzin. Następną dawkę należy przyjąć jak zwykle następnego dnia.

Jak długo stosować lek Tibsovo

Należy kontynuować przyjmowanie tego leku, dopóki lekarz nie zaleci przerwania leczenia. **Nie należy** przerywać przyjmowania tabletek przed omówieniem tego z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych działań niepożądanych należy pilnie zwrócić się o pomoc lekarską. Objawy wymienione poniżej mogą być spowodowane ciężkimi

stanami znanymi jako **zespół różnicowania** lub **wydłużenie odstępu QTc**, które mogą zagrażać życiu:

- **Zespół różnicowania**

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- gorączka,
- kaszel,
- trudności w oddychaniu,
- wysypka,
- zmniejszone oddawanie moczu,
- zawroty głowy lub uczucie „pustki” w głowie,
- szybkie zwiększenie masy ciała,
- obrzęk rąk albo nóg.

Niektóre lub wszystkie z tych objawów mogą być objawami stanu zwanego zespołem różnicowania (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób).
Zespół różnicowania u pacjentów z AML występował do 46 dni po rozpoczęciu leczenia lekiem Tibsovo.

- **Zaburzenia rytmu serca (wydłużenie odstępu QTc)**

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi zmiana rytmu serca lub uczucie zawrotów głowy, „pustki” w głowie lub omdlenie. Mogą to być objawy choroby serca zwanej wydłużeniem odstępu QT (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób).

Inne działania niepożądane

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpi którekolwiek z poniższych działań niepożądanych:

Pacjenci z AML

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):

- wymioty;
- neutropenia (mała liczba neutrofili, rodzaju krwinek białych, które zwalczają zakażenia);
- małopłytkowość (mała liczba płytek krwi, co może prowadzić do krwawień i siniaków);
- leukocytoza (duża liczba krwinek białych);
- bezsenność (trudności ze snem);
- ból kończyn, ból stawów;
- ból głowy;
- zawroty głowy;
- ból pleców.

Często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 100 osób):

- ból w jamie ustnej lub gardle;
- neuropatia obwodowa (uszkodzenie nerwów w rękach i nogach powodujące ból lub drętwienie, pieczenie i mrowienie);
- leukopenia (mała liczba krwinek białych).

Pacjenci z rakiem dróg żółciowych

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):

- zmęczenie;
- nudności;
- ból brzucha;
- biegunka;
- zmniejszenie apetytu;
- wodobrzusze (gromadzenie się płynu w jamie brzusznej);
- wymioty;

- niedokrwistość (mała liczba krwinek czerwonych);
- ból głowy;
- zmiany w wynikach badań czynności wątroby (zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej);
- neuropatia obwodowa (uszkodzenie nerwów w rękach i nogach powodujące ból lub drętwienie, pieczenie i mrowienie);
- wysypka;
- zwiększone stężenie bilirubiny we krwi (produkt rozpadu krwinek czerwonych), co może powodować zażółcenie skóry i oczu.

Często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 100 osób):

- zmniejszona liczba krwinek białych;
- zmniejszona liczba płytek krwi;
- zmiany w wynikach badań czynności wątroby (zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej);
- upadki;
- hiperbilirubinemia (duże stężenie bilirubiny we krwi);
- żółtaczka cholestatyczna (nagromadzenie żółci powodujące zażółcenie skóry lub oczu).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tibsovo

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie butelki i pudełka po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią. Środek pochłaniający wilgoć należy przechowywać w butelce (patrz punkt 6).

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tibsovo

- Substancją czynną leku jest iwosydenib. Każda tabletki zawiera 250 miligramów iwosydenibu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, hypromelozy octanobursztynian, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, sodu laurylosiarczan (E487), hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), laktoza jednowodna, triacetyna, indygoкарminy lak aluminiowy (E132) (patrz punkt 2 „Lek Tibsovo zawiera laktozę i sól”).

Jak wygląda lek Tibsovo i co zawiera opakowanie

- Tabletki powlekane są niebieskie, owalne, z oznakowaniem „IVO” po jednej stronie i „250” po drugiej stronie tabletki.
- Lek Tibsovo jest dostępny w plastikowych butelkach zawierających 60 tabletek powlekanych

i środek pochłaniający wilgoć. Butelki są pakowane w tekturowe pudełka; każde pudełko zawiera 1 butelkę.

Podmiot odpowiedzialny

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Francja

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Norge

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

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Ireland

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.