

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tibsovo 250 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține ivosidenib 250 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat echivalent cu lactoză 9,5 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimat filmat oval, de culoare albastră, cu diametru de 18 mm, marcat cu “IVO” pe o față și cu “250” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tibsovo administrat în asociere cu azacitidina este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie acută mieloidă (LAM) nou diagnosticată, cu o mutație izocitrat dehidrogenază-1 (IDH1) R132, care nu sunt eligibili pentru a primi chimioterapie de inducție standard (vezi pct. 5.1).

Tibsovo administrat în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu colangiocarcinom local avansat sau metastatic, cu o mutație IDH1 R132, care au primit anterior cel puțin o linie de tratament sistemic (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Înainte de a lua Tibsovo, pacienții trebuie să aibă confirmarea unei mutații IDH1 R132 folosind un test de diagnostic adecvat.

Doze

Leucemie acută mieloidă

Doza recomandată este de 500 mg ivosidenib (2 comprimate x 250 mg) administrată oral, o dată pe zi. Tratamentul cu ivosidenib trebuie început în Ciclu 1 Ziua 1 în asociere cu azacitidină în doza de 75 mg/m² suprafață corporală (SC), administrată intravenos sau subcutanat, o dată pe zi, în zilele 1-7 ale fiecărui ciclu de 28 de zile. Primul ciclu de tratament cu azacitidină trebuie administrat la 100%

din doză. Se recomandă ca pacienții să fie tratați pentru minimum 6 cicluri. Pentru doza și metoda de administrare a azacitidinei, vă rugăm să consultați informațiile complete despre medicament pentru azacitidină.

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când tratamentul nu mai este tolerat de către pacient.

Colangiocarcinom

Doza recomandată este de 500 mg ivosidenib (2 comprimate x 250 mg) administrată oral, o dată pe zi.

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când tratamentul nu mai este tolerat de către pacient.

Doze administrate tardiv sau omise

Dacă o doză este omisă sau nu este luată la momentul obișnuit, comprimatele trebuie luate cât mai curând posibil în decurs de 12 ore după doza omisă. Nu trebuie administrate două doze în decurs de 12 ore. Comprimatele trebuie luate ca de obicei în ziua următoare.

Dacă o doză este eliminată prin vărsături, nu trebuie administrată o doză de înlocuire. Comprimatele trebuie luate ca de obicei în ziua următoare.

Măsurile de precauție care trebuie luate înainte de administrare și monitorizare

Înainte de începerea tratamentului trebuie efectuată o electrocardiogramă (ECG). QT corectat cu frecvența cardiacă (QTc) trebuie să fie mai mic de 450 ms înainte de inițierea tratamentului și, în prezența unui interval QT anormal, medicii trebuie să reevalueze cu atenție raportul beneficiu/risc al inițierii tratamentului cu ivosidenib. În cazul în care prelungirea intervalului QTc este între 480 ms și 500 ms, inițierea tratamentului cu ivosidenib trebuie să rămână excepțională și să fie însoțită de o monitorizare atentă.

O ECG trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului, cel puțin săptămânal în primele 3 săptămâni de tratament și, ulterior, lunar dacă intervalul QTc rămâne ≤ 480 ms. Modificările intervalului QTc trebuie gestionate prompt (vezi Tabelul 1 și pct. 4.4). În caz de simptomatologie sugestivă, trebuie efectuată o ECG după cum este indicat clinic.

Administrarea concomitentă cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QTc sau cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4 poate crește riscul de prelungire a intervalului QTc și trebuie evitată ori de câte ori este posibil în timpul tratamentului cu Tibsovo. Dacă utilizarea unei alternative adecvate nu este posibilă, pacienții trebuie tratați cu precauție și monitorizați atent pentru prelungirea intervalului QTc. Trebuie efectuată o ECG înainte de administrarea concomitentă, monitorizare săptămânală timp de cel puțin 3 săptămâni și apoi conform indicațiilor clinice (vezi mai jos și pct. 4.4, 4.5 și 4.8).

Hemoleucograma completă și testele biochimice sanguine trebuie evaluate înainte de inițierea tratamentului cu Tibsovo, cel puțin o dată pe săptămână în prima lună de tratament, o dată la două săptămâni în a doua lună și la fiecare vizită medicală pe durata terapiei, conform indicațiilor clinice.

Modificarea dozei pentru administrarea concomitentă cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4

Dacă utilizarea inhibitorilor moderați sau puternici ai CYP3A4 nu poate fi evitată, doza recomandată de ivosidenib trebuie redusă la 250 mg (1 comprimat x 250 mg) o dată pe zi. Dacă inhibitorul moderat sau puternic CYP3A4 este întrerupt, trebuie crescută doza de ivosidenib la 500 mg după cel puțin 5 timpi de înjumătățire ai inhibitorului CYP3A4 (vezi mai sus și pct. 4.4 și 4.5).

Recomandări privind modificarea și controlul dozei pentru reacțiile adverse

Tabelul 1 – Recomandări privind ajustarea dozei în caz de apariție a reacțiilor adverse

Reacție adversă	Recomandări privind ajustarea dozei
Sindrom de diferențiere (vezi pct. 4.4 și 4.8)	• Dacă se suspectează sindromul de diferențiere, se administrează corticosteroizi sistemici timp de minimum 3 zile și se reduce doza numai după dispariția simptomelor. Întreruperea prematură poate duce la reapariția simptomelor. • Se inițiază monitorizarea hemodinamică până la dispariția simptomelor și timp de minimum 3 zile. • Se întrerupe administrarea Tibsovo dacă semnele/simptomele severe persistă mai mult de 48 de ore după inițierea corticosteroizilor sistemici. • Se reia tratamentul cu 500 mg ivosidenib o dată pe zi când semnele/simptomele sunt moderate sau mai scăzute și în caz de ameliorare a stării clinice.
Leucocitoză (număr de leucocite $> 25 \times 10^9/l$ sau o creștere absolută a numărului total de leucocite $> 15 \times 10^9/l$ față de valoarea inițială, vezi pct. 4.4 și 4.8)	• Se inițiază tratamentul cu hidroxycarbamidă conform standardelor instituționale de îngrijire și leucofereză, după cum este indicat clinic. • Dozele de hidroxycarbamidă se reduc numai după ce leucocitoza se ameliorează sau se remite. Întreruperea prematură poate duce la recidivă. • Se întrerupe Tibsovo dacă leucocitoza nu s-a ameliorat după inițierea hidroxycarbamidei. • Se reia tratamentul cu 500 mg ivosidenib o dată pe zi când leucocitoza s-a remis.
Prelungirea intervalului QTc > 480 ms până la 500 ms (Gradul 2, vezi pct. 4.4, 4.5 și 4.8)	• Se monitorizează valorile electroliților și se suplimentează, după cum este indicat clinic. • Se evaluează și se ajustează schemele terapeutice ale medicamentelor administrate concomitent cu efecte cunoscute de prelungire a QTc (vezi pct. 4.5). • Se întrerupe Tibsovo până când intervalul QTc revine la ≤ 480 ms. • Se reia tratamentul cu 500 mg ivosidenib o dată pe zi după ce intervalul QTc revine la ≤ 480 ms. • Se monitorizează ECG cel puțin săptămânal timp de 3 săptămâni și după cum este indicat clinic, după revenirea intervalului QTc la ≤ 480 ms.

Prelungirea intervalului QTc > 500 ms (Gradul 3, vezi pct. 4.4, 4.5 și 4.8)	• Se monitorizează valorile electroliților și se suplimentează, după cum este indicat clinic. • Se evaluează și se ajustează schemele terapeutice ale medicamentelor administrate concomitent cu efecte cunoscute de prelungire a QTc (vezi pct. 4.5). • Se întrerupe Tibsovo și se monitorizează ECG la fiecare 24 de ore până când intervalul QTc revine în interval de 30 ms față de valoarea inițială sau la valori ≤ 480 ms. • În cazul prelungirii intervalului QTc > 550 ms, pe lângă întreruperea administrării de ivosidenib deja programată, se ia în considerare plasarea pacientului sub monitorizare electrocardiografică continuă până când intervalul QTc revine la valori < 500 ms. • Se reia tratamentul cu 250 mg ivosidenib o dată pe zi după ce intervalul QTc revine la 30 ms față de valoarea inițială sau la valori ≤ 480 ms. • Se monitorizează ECG cel puțin săptămânal timp de 3 săptămâni și după cum este indicat clinic, după revenirea intervalului QTc la 30 ms față de valoarea inițială sau la valori ≤ 480 ms. • Doza de ivosidenib poate fi crescută până la 500 mg pe zi dacă este identificată o etiologie alternativă pentru prelungirea intervalului QTc.
Prelungirea intervalului QTc și semne/simptome de aritmie ventriculară care pun în pericol viața (Gradul 4, vezi pct. 4.4, 4.5 și 4.8)	• Se oprește permanent tratamentul.
Alte reacții adverse de Gradul 3 sau mai mare	• Se întrerupe Tibsovo până când toxicitatea se reduce la Gradul ≤ 1, sau revine la starea de la momentul inițial, apoi se reia administrarea cu 500 mg pe zi (toxicitate de Gradul 3) sau 250 mg pe zi (toxicitate de Gradul 4). • Dacă toxicitatea de Gradul 3 reapare (pentru a doua oară), se reduce doza de Tibsovo la 250 mg pe zi până când toxicitatea se remite, apoi se reia doza de 500 mg pe zi. • Dacă toxicitatea de Gradul 3 reapare (pentru a treia oară) sau toxicitatea de Gradul 4 reapare, se întrerupe tratamentul cu Tibsovo

Gradul 1 este ușor, Gradul 2 este moderat, Gradul 3 este sever, Gradul 4 pune viața în pericol.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani, vezi pct. 4.8 și 5.2). Nu sunt disponibile date pentru pacienții cu vârsta de 85 ani sau mai mare.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($\text{eGFR} \geq 60$ până la < 90 ml/minut/1,73 m²) sau moderată ($\text{eGFR} \geq 30$ până la < 60 ml/minut/1,73 m²). Nu a fost determinată o doză recomandată pentru pacienții cu insuficiență renală severă ($\text{eGFR} < 30$ ml/minut/1,73 m²).

Tibsovo trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă și această populație de pacienți trebuie monitorizată atent (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A). Nu a fost determinată o doză recomandată pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă (clasele Child-Pugh B și C). Tibsovo trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă și această populație de pacienți trebuie monitorizată atent (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Tibsovo la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Tibsovo se administrează pe cale orală.

Comprimatele se iau o dată pe zi, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Pacienții nu trebuie să mănânce nimic timp de 2 ore înainte și până la 1 oră după administrarea comprimatelor (vezi pct. 5.2). Comprimatele trebuie înghițite întregi cu apă.

Pacienții trebuie sfătuiți să evite grepfrutul și sucul de grepfrut în timpul tratamentului (vezi pct. 4.5). De asemenea, pacienții trebuie sfătuiți să nu înghită desicantul de silicagel găsit în flaconul cu comprimate (vezi pct. 6.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrare concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4 sau dabigatran (vezi pct. 4.5).

Sindrom QT lung congenital.

Istoric familial de moarte subită sau aritmie ventriculară polimorfă.

Interval QT/QTc > 500 ms, indiferent de metoda de corecție (vezi pct. 4.2 și 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sindrom de diferențiere la pacienții cu leucemie acută mieloidă

În urma tratamentului cu ivosidenib a fost raportat sindrom de diferențiere (vezi pct. 4.8). Sindromul de diferențiere poate pune viața în pericol sau poate fi letal dacă nu este tratat (vezi mai jos și pct. 4.2). Sindromul de diferențiere este asociat cu proliferarea și diferențierea rapidă a celulelor mieloidă. Simptomele includ: leucocitoză non-infecțioasă, edem periferic, pirexie, dispnee, revărsat pleural, hipotensiune arterială, hipoxie, edem pulmonar, pneumonită, revărsat pericardic, erupție cutanată, supraîncărcare cu lichide, sindrom de liză tumorală și creștere a creatininei. Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele sindromului de diferențiere, trebuie sfătuiți să-și contacteze imediat medicul dacă acestea apar și este nevoie să poarte cu ei, în orice moment, cardul de avertizare a pacientului.

Dacă se suspectează sindromul de diferențiere, se administrează corticosteroizi sistemici și se inițiază monitorizarea hemodinamică până la remiterea simptomelor și timp de minimum 3 zile.

Dacă se observă apariția leucocitozei, se inițiază tratamentul cu hidroxycarbamidă conform standardelor instituționale de îngrijire și leucofereză, după cum este indicat clinic (vezi pct. 4.5).

Corticosteroizii și hidroxycarbamida se reduc numai după remiterea simptomelor. Simptomele sindromului de diferențiere pot recidiva odată cu întreruperea prematură a tratamentului cu corticosteroizi și/sau hidroxycarbamidă. Tratamentul cu Tibsovo se întrerupe dacă semnele/simptomele severe persistă mai mult de 48 de ore după inițierea corticosteroizilor sistemici și se reia tratamentul cu ivosidenib 500 mg o dată pe zi când semnele/simptomele sunt moderate sau scăzute și la îmbunătățirea stării clinice a pacientului.

Prelungirea intervalului QTc

Prelungirea intervalului QTc a fost raportată în urma tratamentului cu ivosidenib (vezi pct. 4.8). O ECG trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului, cel puțin săptămânal în primele 3 săptămâni de terapie și ulterior, lunar dacă intervalul QTc rămâne ≤ 480 ms (vezi pct. 4.2). Orice anomalie trebuie tratată prompt (vezi pct. 4.2). În caz de simptomatologie sugestivă trebuie efectuată o ECG conform indicațiilor clinice. În caz de vărsături severe și/sau diaree trebuie efectuată o evaluare a dezechilibrelor electrolitice, în special a hipokaliemiei și a magneziului.

Pacienții trebuie informați cu privire la riscul de prelungire a intervalului QT, semnele și simptomele acestuia (palpitații, amețeli, sincopă sau chiar stop cardiac) și trebuie sfătuiți să-și contacteze imediat medicul dacă acestea apar.

Administrarea concomitentă de medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QTc sau de inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4 poate crește riscul de prelungire a intervalului QTc și trebuie evitată ori de câte ori este posibil în timpul tratamentului cu Tibsovo. Pacienții trebuie tratați cu precauție și monitorizați atent în caz de prelungire a intervalului QTc, dacă utilizarea unei alternative adecvate nu este posibilă. Trebuie efectuată o ECG înainte de administrarea concomitentă, monitorizare săptămânală timp de cel puțin 3 săptămâni și apoi conform indicațiilor clinice. Doza recomandată de ivosidenib trebuie redusă la 250 mg o dată pe zi dacă utilizarea inhibitorilor moderați sau puternici ai CYP3A4 nu poate fi evitată (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Dacă administrarea de furosemid (un substrat OAT3) este indicată clinic pentru a gestiona semnele/simptomele sindromului de diferențiere, pacienții trebuie monitorizați atent pentru dezechilibre electrolitice și prelungirea intervalului QTc.

În timpul tratamentului cu ivosidenib, pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă sau dezechilibre electrolitice trebuie monitorizați atent, cu verificare periodică a ECG și a electrolitilor. Tratamentul cu Tibsovo trebuie întrerupt definitiv dacă pacienții dezvoltă prelungirea intervalului QTc cu semne sau simptome de aritmie care pune viața în pericol (vezi pct. 4.2).

Ivosidenibul trebuie utilizat cu precauție la pacienții care au fie valori ale albuminei sub limitele normale, fie sunt subponderali.

Insuficiență renală severă

Siguranța și eficacitatea ivosidenibului nu au fost stabilite la pacienții cu insuficiență renală severă ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/minut/1,73 m}^2$). Tibsovo trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă și această populație de pacienți trebuie monitorizată atent (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea ivosidenibului nu au fost stabilite la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă (clasele Child-Pugh B și C). Tibsovo trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă și această populație de pacienți trebuie monitorizată atent (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Tibsovo trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A) (vezi pct. 4.8).

Substraturi CYP3A4

Ivosidenibul induce CYP3A4 și, prin urmare, poate scădea expunerea sistemică la substraturile CYP3A4.

Pacienții trebuie monitorizați pentru pierderea eficacității antifungice dacă utilizarea itraconazolului sau ketoconazolului nu poate fi evitată (vezi pct. 4.5).

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să facă un test de sarcină înainte de a începe tratamentul cu Tibsovo și trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului (vezi pct. 4.6).

Femeile aflate la vârsta fertilă și bărbații cu parteneri de sex feminin aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Tibsovo și timp de cel puțin 1 lună după ultima doză.

Ivosidenibul poate scădea concentrațiile sistemice ale contraceptivelor hormonale și, prin urmare, se recomandă utilizarea concomitentă a unei metode contraceptive tip barieră (vezi pct. 4.5 și 4.6).

Intoleranța la lactoză

Tibsovo conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra ivosidenib

Inductori ai CYP3A4

Ivosidenibul este un substrat CYP3A4. Este de așteptat ca administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină, sunătoare (*Hypericum perforatum*)) să scadă concentrațiile plasmatice ale ivosidenib și este contraindicată în timpul tratamentului cu Tibsovo (vezi pct. 4.3). Nu au fost efectuate studii clinice care să evalueze farmacocinetica ivosidenibului în prezența unui inductor CYP3A4.

Inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4

La subiecții sănătoși, administrarea unei doze unice de 250 mg ivosidenib și 200 mg itraconazol o dată pe zi, timp de 18 zile, a crescut ASC a ivosidenib cu 169% (ÎI 90%: 145, 195), fără modificarea C_{max} . Administrarea concomitentă de inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4 crește concentrațiile plasmatice ale ivosidenib. Acest lucru poate crește riscul de prelungire a intervalului QTc și trebuie luate în considerare ori de câte ori este posibil în timpul tratamentului cu Tibsovo, alternative adecvate care nu sunt inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4. Pacienții trebuie tratați cu precauție și monitorizați atent în caz de prelungire a intervalului QTc, dacă utilizarea unei alternative adecvate nu este posibilă. Dacă utilizarea inhibitorilor moderați sau puternici ai CYP3A4 nu poate fi evitată, doza recomandată de ivosidenib trebuie redusă la 250 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2 și 4.4).

- Inhibitorii moderați ai CYP3A4 includ: aprepitant, ciclosporină, diltiazem, eritromicină, fluconazol, grepfrut și suc de grepfrut, isavuconazol, verapamil.

- Inhibitorii puternici ai CYP3A4 includ: claritromicină, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, ritonavir, voriconazol.

Medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QTc

Administrarea concomitentă de medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QTc (de exemplu, antiaritmice, fluorochinolone, antagoniști ai receptorilor 5-HT₃, antifungice triazolice) poate crește riscul de prelungire a intervalului QTc și trebuie evitată ori de câte ori este posibil în timpul tratamentului cu Tibsovo. Pacienții trebuie tratați cu precauție și monitorizați atent pentru prelungirea intervalului QTc dacă nu este posibilă utilizarea unei alternative adecvate (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Efectul ivosidenib asupra altor medicamente

Interacțiuni cu transportori de medicamente

Ivosidenibul inhibă P-gp și are potențialul de a induce P-gp. Prin urmare, poate modifica expunerea sistemică la substanțele active care sunt transportate predominant de P-gp (de exemplu, dabigatran). Administrarea concomitentă de dabigatran este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Ivosidenibul inhibă OAT3, polipeptidul organic de transport al anionilor 1B1 (OATP1B1) și polipeptidul organic de transport al anionilor 1B3 (OATP1B3). Prin urmare, poate crește expunerea sistemică la substraturile OAT3 sau OATP1B1/1B3. Administrarea concomitentă a substraturilor OAT3 (de exemplu, benzilpenicilină, furosemid) sau a substraturilor sensibile OATP1B1/1B3 (de exemplu, atorvastatină, pravastatină, rosuvastatină) trebuie evitată ori de câte ori este posibil în timpul tratamentului cu Tibsovo (vezi pct. 5.2). Pacienții trebuie tratați cu precauție dacă utilizarea unei alternative adecvate nu este posibilă. Pacienții trebuie monitorizați atent pentru dezechilibre electrolitice și prelungirea intervalului QTc, dacă administrarea de furosemid este indicată clinic pentru a gestiona semnele/simptomele sindromului de diferențiere.

Inducție enzimatică

Enzimele citocromului P450 (CYP)

Ivosidenibul induce CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 și poate induce CYP2C19. Prin urmare, poate reduce expunerea sistemică la substraturile acestor enzime. În timpul tratamentului cu Tibsovo trebuie luate în considerare alternative adecvate care nu sunt substraturi CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 sau CYP2C9 cu un indice terapeutic îngust sau substraturi CYP2C19. Pacienții trebuie monitorizați pentru pierdere a eficacității substratului dacă utilizarea unor astfel de medicamente nu poate fi evitată (vezi pct. 5.2).

- Substraturile CYP3A4 cu un indice terapeutic îngust includ: alfentanil, ciclosporină, everolimus, fentanil, pimoizidă, chinidină, sirolimus, tacrolimus.
- Substraturile CYP2B6 cu un indice terapeutic îngust includ: ciclofosfamidă, ifosfamidă, metadonă.
- Substraturile CYP2C8 cu un indice terapeutic îngust includ: paclitaxel, pioglitazonă, repaglinidă.
- Substraturile CYP2C9 cu un indice terapeutic îngust includ: fenitoină, warfarină.
- Substraturile CYP2C19 includ: omeprazol.

Itraconazolul sau ketoconazolul nu trebuie utilizate concomitent cu Tibsovo din cauza pierderii preconizate a eficacității antifungice.

Ivosidenibul poate scădea concentrațiile sistemice ale contraceptivelor hormonale și, prin urmare, se recomandă utilizarea concomitentă a unei metode contraceptive tip barieră timp de cel puțin 1 lună după ultima doză (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Uridin difosfat glucuronoziltransferaze (UGT-uri)

Ivosidenibul are potențialul de a induce UGT-urile și, prin urmare, poate reduce expunerea sistemică la substraturile acestor enzime (de exemplu, lamotrigină, raltegravir). În timpul tratamentului cu

Tibsovo trebuie luate în considerare alternative adecvate care nu sunt substraturi UGT. Pacienții trebuie monitorizați pentru pierdere a eficacității substratului UGT dacă utilizarea unor astfel de medicamente nu poate fi evitată (vezi pct. 5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să facă un test de sarcină înainte de a începe tratamentul cu Tibsovo și trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului (vezi pct. 4.4).

Femeile aflate la vârsta fertilă și bărbații cu parteneri de sex feminin aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Tibsovo și timp de cel puțin 1 lună după ultima doză.

Ivosidenibul poate scădea concentrațiile sistemice ale contraceptivelor hormonale și, prin urmare, se recomandă utilizarea concomitentă a unei metode contraceptive alternative, cum ar fi contraceptivele tip barieră (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea ivosidenibului la femeile gravide. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Tibsovo nu este recomandat pentru utilizare în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive eficiente. Pacienții trebuie informați cu privire la riscul potențial pentru făt dacă este utilizat în timpul sarcinii sau dacă o pacientă (sau partenera unui pacient de sex masculin tratat) rămâne gravidă în timpul tratamentului sau în perioada de o lună de la ultima doză.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ivosidenibul și metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu au fost efectuate studii la animale pentru a evalua excreția ivosidenibului și a metaboliților acestuia în lapte. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Tibsovo și timp de cel puțin 1 lună după ultima doză.

Fertilitatea

Nu există date la om privind efectul ivosidenibului asupra fertilității. Nu au fost efectuate studii de fertilitate la animale pentru a evalua efectul ivosidenibului. Reacții adverse asupra organelor de reproducere au fost observate într-un studiu de toxicitate cu doze repetate de 28 de zile (vezi pct. 5.3). Relevanța clinică a acestor efecte este necunoscută.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ivosidenibul are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. La unii pacienți care iau ivosidenib au fost raportate fatigabilitate și amețeli (vezi pct. 4.8) care trebuie luate în considerare atunci când se evaluează capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Leucemie acută mieloidă nou diagnosticată, în asociere cu azacitidină

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse au fost vărsăturile (40%), neutropenia (31%), trombocitopenia (28%), intervalul QT prelungit pe electrocardiogramă (21%), insomnia (19%).

Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost sindromul de diferențiere (8%) și trombocitopenia (3%).

La pacienții tratați cu ivosidenib în asociere cu azacitidină, frecvența întreruperii tratamentului cu ivosidenib din cauza reacțiilor adverse a fost de 6%. Reacțiile adverse care au dus la întreruperea tratamentului au fost prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă (1%), insomnia (1%), neutropenia (1%) și trombocitopenia (1%).

Frecvența întreruperii dozei de ivosidenib din cauza reacțiilor adverse a fost de 35%. Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întreruperea dozei au fost neutropenia (24%), prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă (7%), trombocitopenia (7%), leucopenia (4%) și sindromul de diferențiere (3%).

Frecvența reducerii dozei de ivosidenib din cauza reacțiilor adverse a fost de 19%. Reacțiile adverse care au condus la reducerea dozei au fost prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă (10%), neutropenia (8%) și trombocitopenia (1%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvența reacțiilor adverse se bazează pe Studiul AG120-C-009, care a inclus 72 pacienți cu LAM nou diagnosticată, randomizați și tratați cu ivosidenib (500 mg pe zi) în asociere cu azacitidină. Durata medie a tratamentului cu Tibsovo a fost de 8 luni (interval de la 0,1 la 40,0 luni). Frecvențele reacțiilor adverse se bazează pe frecvențele evenimentelor adverse de orice cauză, unde o proporție a evenimentelor pentru o reacție adversă poate avea alte cauze decât ivosidenibul, cum sunt boala, alte medicamente sau cauze fără legătură.

Categoriile de frecvență sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Reacții adverse la medicament raportate la pacienții cu LAM nou diagnosticată tratați cu ivosidenib în asociere cu azacitidină în studiul clinic AG120-C-009 (N=72)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Sindrom de diferențiere, leucocitoză, trombocitopenie, neutropenie
	Frecvente	Leucopenie
Tulburări psihice	Foarte frecvente	Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee, amețeli
	Frecvente	Neuropatie periferică
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Vărsături ¹
	Frecvente	Durere orofaringiană
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri ale extremităților, artralgi, dureri ale spatelui
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă

¹ Termenul grupat include vărsături și eructație.

Colangiocarcinom local avansat sau metastatic, tratat anterior

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse au fost oboseala (43%), greața (42%), durerile abdominale (35%), diareea (35%), scăderea apetitului (24%), ascita (23%), vărsăturile (23%), anemia (19%) și erupțiile cutanate (15%).

Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost ascita (2%), hiperbilirubinemia (2%) și icterul colestatic (2%).

La pacienții tratați cu ivosidenib, frecvența întreruperii tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 2%. Reacțiile adverse care au dus la întreruperea tratamentului au fost ascita (1%) și hiperbilirubinemia (1%).

Frecvența întreruperii dozei de ivosidenib din cauza reacțiilor adverse a fost de 16%. Cele mai frecvente reacții adverse care au condus la întreruperea dozei au fost hiperbilirubinemia (3%), creșterea alanin-aminotransferazei (3%), creșterea aspartat-aminotransferazei (3%), ascita (2%) și fatigabilitatea (2%).

Frecvența reducerii dozei de ivosidenib din cauza reacțiilor adverse a fost de 4%. Reacțiile adverse care au condus la reducerea dozei au fost intervalul QT prelungit pe electrocardiogramă (3%) și neuropatia periferică (1%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvența reacțiilor adverse se bazează pe Studiul AG120-C-005, care a inclus 123 pacienți cu colangiocarcinom tratat anterior, avansat local sau metastatic, randomizați și tratați cu 500 mg ivosidenib o dată pe zi. Durata mediană a tratamentului cu Tibsovo a fost de 2,8 luni (interval 0,1 până la 45,1 luni; medie (deviație standard [DS]) 6,7 (8,2) luni).

Frecvențele reacțiilor adverse se bazează pe frecvențele evenimentelor adverse de orice cauză, unde o proporție a evenimentelor pentru o reacție adversă poate avea alte cauze decât ivosidenibul, cum sunt boala, alte medicamente sau cauze fără legătură.

Categoriile de frecvență sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Reacții adverse la medicament raportate la pacienții cu colangiocarcinom local avansat sau metastatic tratați cu ivosidenib în studiul clinic AG120-C-005 (N=123)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Anemie
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scădere a apetitului
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Neuropatie periferică, cefalee
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Ascită, diaree, vărsături, greață, dureri abdominale
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Icter colestatic, hiperbilirubinemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupții cutanate ¹
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate
	Frecvente	Căderi
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Creșteri ale aspartat-aminotransferazei, creșteri ale valorilor service ale bilirubinei

	Frecvente	Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă, creșteri ale alanin-aminotransferazei, scăderi ale numărului de leucocite, scăderi ale numărului de trombocite
--	-----------	--

¹ Termenul grupat include erupții cutanate, erupții maculo-papulare, eritem, erupții maculare, dermatită exfoliativă generalizată, erupție la medicament și hipersensibilitate la medicament.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindrom de diferențiere la pacienții cu leucemie acută mieloidă (vezi pct. 4.2 și 4.4)

În studiul AG120-C-009, 14% dintre cei 72 pacienți cu LAM nou diagnosticată tratați cu Tibsovo în asociere cu azacitidină au prezentat sindrom de diferențiere. Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul cu ivosidenib din cauza sindromului de diferențiere, iar întreruperea dozei (3%) pentru a gestiona semnele/simptomele a fost necesară la o minoritate de pacienți. Dintre cei 10 pacienți care au prezentat sindrom de diferențiere, toți și-au revenit după tratament sau după întreruperea dozei de Tibsovo. Timpul median până la debutul sindromului de diferențiere a fost de 20 zile. Sindromul de diferențiere a apărut cel mai devreme la 3 zile și până la 46 zile de la inițierea tratamentului în timpul terapiei asociate.

Prelungirea intervalului QTc (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5)

În studiul AG120-C-009, prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă a fost raportată la 21% dintre cei 72 pacienți cu LAM nou diagnosticată tratați cu ivosidenib în asociere cu azacitidină; 11% au experimentat reacții de Gradul 3 sau mai mare. Pe baza analizei ECG-urilor, 15% dintre pacienții tratați cu ivosidenib în asociere cu azacitidină, care au avut cel puțin o evaluare ECG suplimentară față de cea inițială, au prezentat un interval QTc > 500 ms, 24% au avut o creștere a intervalului QTc > 60 ms față de valoarea inițială. Un procent (1%) dintre pacienți au întrerupt tratamentul cu ivosidenib din cauza prelungirii intervalului QT pe electrocardiogramă, iar întreruperea și reducerea dozei au fost necesare la 7% și, respectiv, 10% dintre pacienți. Timpul median până la debutul prelungirii intervalului QT la pacienții tratați cu ivosidenib a fost de 29 zile. Intervalul QT prelungit pe electrocardiogramă a apărut cel mai devreme în prima zi și până la 18 luni de la inițierea tratamentului. În studiul AG120-C-005, prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă a fost raportată la 10% dintre cei 123 pacienți cu colangiocarcinom local avansat sau metastatic tratați cu ivosidenib în monoterapie; 2% au prezentat reacții de Gradul 3 sau mai mare. Pe baza analizei ECG-urilor, 2% dintre pacienți au avut o prelungire a intervalului QTc > 500 ms, iar 5% au prezentat o prelungire a intervalului QTc > 60 ms față de valoarea inițială. Reducerea dozei pentru gestionarea semnelor/simptomelor a fost necesară la 3% dintre pacienți. Timpul median până la apariția prelungirii intervalului QT la pacienții tratați cu ivosidenib în monoterapie a fost de 28 zile. Intervalul QT prelungit pe electrocardiogramă a apărut cel mai devreme în prima zi și până la 23 luni de la inițierea tratamentului.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea ivosidenibului nu au fost stabilite la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă (clasele Child-Pugh B și C). O tendință către o incidență mai mare a reacțiilor adverse a fost observată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).*.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, toxicitatea se poate manifesta ca o exacerbare a reacțiilor adverse asociate cu ivosidenib (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați atent și trebuie să li se acorde îngrijiri de susținere adecvate (vezi pct. 4.2 și 4.4). Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu ivosidenib.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice; alte medicamente antineoplazice, codul ATC: L01XX62

Mecanism de acțiune

Ivosidenib este un inhibitor al enzimei mutante IDH1. Enzima mutantă IDH1 transformă alfa-ketoglutaratul (α -KG) în 2-hidroxioglutarat (2-HG), care blochează diferențierea celulară și promovează tumorigeneza atât în afecțiunile maligne hematologice, cât și non-hematologice. Mecanismul de acțiune al ivosidenibului, dincolo de capacitatea sa de a reduce 2-HG și de a restabili diferențierea celulară, nu este pe deplin înțeles în toate indicațiile.

Efecte farmacodinamice

Dozele multiple de ivosidenib 500 mg pe zi au scăzut concentrațiile plasmatice de 2-HG la pacienții cu afecțiuni hematologice maligne și colangiocarcinom cu mutație IDH1 la niveluri apropiate de cele observate la subiecții sănătoși. În măduva osoasă a pacienților cu afecțiuni hematologice maligne și în biopsia tumorală a pacienților cu colangiocarcinom, reducerea medie (% coeficient de variație [%CV]) a concentrațiilor de 2-HG a fost de 93,1% (11,1%) și, respectiv, 82,2% (32,4%).

Folosind un model QTc-concentrație de ivosidenib, o prelungire a intervalului QTc dependentă de concentrație de aproximativ 17,2 ms (Î 90%: 14,7, 19,7) a fost prezisă la $C_{\max}$ la starea de echilibru pe baza unei analize a 173 pacienți cu LAM care au primit 500 mg ivosidenib o dată pe zi. O prelungire a intervalului QTc dependentă de concentrație de aproximativ 17,2 ms (Î 90%: 14,3, 20,2) a fost observată la $C_{\max}$ la starea de echilibru după o doză zilnică de 500 mg pe baza unei analize a 101 pacienți cu colangiocarcinom cărora li s-a administrat ivosidenib 500 mg zilnic (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Eficacitate și siguranță clinică

Leucemie acută mieloidă nou diagnosticată, în asociere cu azacitidină

Eficacitatea și siguranța Tibsovo au fost evaluate într-un studiu clinic randomizat, multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo (AG120-C-009) la 146 pacienți adulți cu LAM netratată anterior, cu o mutație IDH1, care nu erau eligibili pentru chimioterapie de inducție intensivă, pe baza a cel puțin unul dintre următoarele criterii: vârsta de 75 ani sau mai mare, status de performanță al Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 2, boală cardiacă sau pulmonară severă, insuficiență hepatică cu bilirubină > 1,5 ori limita superioară a normalului, clearance-ul creatininei < 45 ml/minut sau alte comorbidități. Analiza mutației genice pentru confirmarea centrală a mutației IDH1 din măduva osoasă și/sau din sângele periferic a fost efectuată pentru toți subiecții folosind testul Abbott RealTime™ IDH1. Pacienții au fost randomizați pentru a primi fie Tibsovo 500 mg, fie placebo administrat oral o dată pe zi, în asociere cu azacitidină 75 mg/m²/zi administrată subcutanat sau intravenos, timp de 1 săptămână la fiecare 4 săptămâni, până la sfârșitul studiului, progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Vârsta medie a pacienților tratați cu Tibsovo a fost 76 ani (interval: 58 până la 84); 58% erau bărbați; 21% asiatici, 17% erau albi, 61% nu au fost raportate; și au avut un status de performanță ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 (19%), 1 (44%) sau 2 (36%). Șaptezeci și cinci la sută dintre pacienți au avut LAM de novo. În general, pacienții prezentau un risc citogenetic bun (4%), intermediar (67%) sau slab/altul (26%), așa cum a fost evaluat de investigatori pe baza ghidurilor de practică clinică în oncologie ale National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2017).

Eficacitatea s-a bazat pe obiectivul final de eficacitate principal al supraviețuirii fără evenimente (SFE), măsurată de la data randomizării până la eșecul tratamentului, recidiva din remisiune sau decesul din orice cauză. Eșecul tratamentului a fost definit ca eșecul de a obține remisiunea completă (RC) până în săptămâna 24. Supraviețuirea globală (SG), rata RC, RC + RC cu rata de recuperare hematologică parțială (RC + RCh) și rata de răspuns obiectiv (RRO) au fost obiectivele secundare cheie ale eficacității.

Tabelul 4 - Rezultate de eficacitate la pacienții cu LAM nou diagnosticată, în asociere cu azacitidină

Criteriu final	Ivosidenib (500 mg pe zi) + azacitidină N=72	Placebo + azacitidină N=74
Supraviețuire fără evenimente, evenimente (%)	46 (63,9)	62 (83,8)
Eșecul tratamentului	42 (58,3)	59 (79,7)
Recidivă	3 (4,2)	2 (2,7)
Deces	1 (1,4)	1 (1,4)
Rata de risc ¹ (ÎÎ 95%)	0,33 (0,16, 0,69)	
SG evenimente (%)	28 (38,9)	46 (62,2)
SG mediană, luni (ÎÎ 95%)	24,0 (11,3, 34,1)	7,9 (4,1, 11,3)
Rata de risc ¹ (ÎÎ 95%)	0,44 (0,27, 0,73)	
RC, n (%)	34 (47,2)	11 (14,9)
ÎÎ ² 95%	(35,3, 59,3)	(7,7, 25,0)
Riscul relativ ³ (ÎÎ 95%)	4,76 (2,15, 10,50)	
Rata RC + RCh, n (%)	38 (52,8)	13 (17,6)
ÎÎ ² 95%	(40,7, 64,7)	(9,7, 28,2)
Riscul relativ ³ (ÎÎ 95%)	5,01 (2,32, 10,81)	
Rata RC + RCi, n (%)	39 (54,2)	12 (16,2)
ÎÎ ² 95%	(42,0, 66,0)	(8,7, 26,6)
Riscul relativ ³ (ÎÎ 95%)	5,90 (2,69, 12,97)	

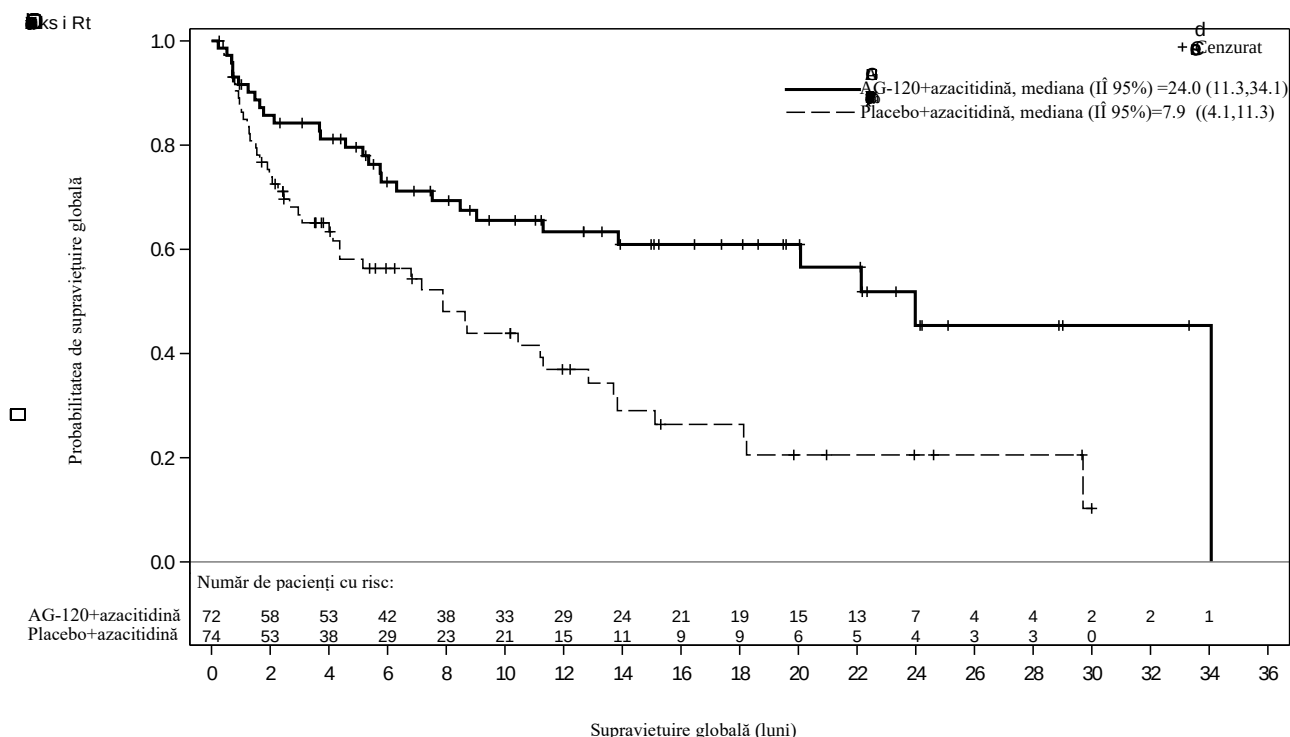
ÎÎ: interval de încredere; RC = remisiune completă; RCh = remisiune completă cu recuperare hematologică parțială; RCi = remisiune completă cu recuperare hematologică incompletă; SG = Supraviețuire globală; RP = Răspuns parțial.

¹ Rata de risc este estimată utilizând un model de riscuri proporționale Cox stratificat conform factorilor de stratificare a randomizării (starea LAM și regiunea geografică) cu placebo + azacitidină (PBO+AZA) ca numitor

² ÎÎ procentual se calculează prin metoda Clopper și Pearson (Testul exact Binomial).

³ Estimarea Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) pentru riscul relativ este calculată cu PBO+AZA ca numitor.

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier cu privire la supraviețuirea globală (SG)



AG120=ivosidenib

O analiză actualizată a SG, efectuată la 64,2% (N = 95) dintre evenimente, a confirmat beneficiul asupra supraviețuirii globale al Tibsovo în asociere cu azacitidină, comparativ cu placebo în asociere cu azacitidină, cu o SG mediană de 29,3 luni față de 7,9 luni (RR = 0,42; Î 95%: 0,27 până la 0,65).

Colangiocarcinom local avansat sau metastatic, tratat anterior

Eficacitatea Tibsovo a fost evaluată într-un studiu clinic de fază 3 randomizat (2:1), multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo (Studiul AG120-C-005) la 185 pacienți adulți cu colangiocarcinom local avansat sau metastatic cu mutație IDH1 R132, a căror boală a progresat după cel puțin 1 dar nu mai mult de 2 regimuri de tratament anterioare, incluzând cel puțin un regim care conține gemcitabină sau 5-FU și o supraviețuire așteptată ≥ 3 luni.

Pacienții au fost randomizați pentru a primi fie Tibsovo 500 mg administrat oral o dată pe zi, fie placebo corespondent, până la progresia bolii sau la dezvoltarea unei toxicități inacceptabile. Randomizarea a fost stratificată în funcție de numărul de terapii anterioare (1 sau 2). Pacienților eligibili care au fost randomizați să primească placebo li s-a permis să treacă în celălalt grup pentru a primi Tibsovo, după progresia bolii documentată radiografic, așa cum a fost evaluată de Investigator. Analiza mutației genetice pentru confirmarea centrală a mutației IDH1 din biopsia țesutului tumoral a fost efectuată la toți subiecții folosind Testul Țintă Oncomine™ Dx.

Vârsta medie a fost de 62 ani (interval: 33 până la 83). Majoritatea pacienților au fost femei (63%), 57% au fost albi și 37% au avut un status de performanță ECOG de 0 (37%) sau 1 (62%). Toți pacienții au primit cel puțin o linie anterioară de terapie sistemică și 47% au primit două linii anterioare. Majoritatea pacienților aveau colangiocarcinom intrahepatic (91%) la diagnostic și 92% aveau boală metastatică. În ambele brațe, 70% dintre pacienți au avut o mutație R132C, 15% au avut o mutație R132L, 12% au avut o mutație R132G, 1,6% au avut o mutație R132S și 1,1% au avut o mutație R132H.

Măsura principală a rezultatului eficacității a fost supraviețuirea în absența progresiei bolii (Progression Free Survival - PFS) determinată de Centrul Independent de Radiologie (IRC - Independent Radiology Center), în conformitate cu Criteriile de Evaluare a Răspunsului în Tumorile Solide (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - RECIST) v1.1, care a fost definită ca timp de la randomizare până la progresia bolii sau deces din orice cauză.

Supraviețuirea globală (SG) a fost un criteriu final secundar de eficacitate. După cum a fost permis prin protocol, o proporție mare (70,5%) dintre pacienții din brațul placebo au fost eligibili să fie transferați pentru a primi Tiviso în urma progresiei bolii documentată radiografic, așa cum a fost evaluat de Investigator.

Rezultatele de eficacitate sunt rezumate în Tabelul 5.

Tabelul 5 - Rezultate de eficacitate la pacienții cu colangiocarcinom local avansat sau metastatic

Criteriu final	Ivosidenib (500 mg pe zi)	Placebo	
Supraviețuire în absența progresiei bolii (PFS) evaluată de IRC	N=124	N=61	
Evenimente, n (%)	76 (61)	50 (82)	
Progresia bolii	64 (52)	44 (72)	
Deces	12 (10)	6 (10)	
PFS mediană, luni (Î 95%)	2,7 (1,6, 4,2)	1,4 (1,4, 1,6)	
Rata de risc (Î 95%)¹	0,37 (0,25, 0,54)		
Valoarea p²	<0,0001		
Rata PFS (%)³			
6 luni	32,0	FE	
12 luni	21,9	FE	
	Ivosidenib (500 mg pe zi)	Placebo	
Supraviețuire globală (SG)⁴	N=126	N=61	
Decese, n (%)	100 (79)	50 (82)	
SG mediană (luni) (Î 95%)	10,3 (7,8, 12,4)	7,5 (4,8, 11,1)	
Rata de risc (Î 95%)¹	0,79 (0,56, 1,12)		
Valoarea p²	0,093		

IRC: Independent Radiology Center; Î: Interval de încredere; FE = fără estimare;

¹ Rata de risc este calculată din modelul de regresie Cox stratificat. Factorul de stratificare este numărul de linii anterioare de terapii la randomizare.

² Valoarea p este calculată din testul log-rank stratificat unilateral, fără ajustarea pentru încrucișare. Factorul de stratificare este numărul de linii anterioare de terapii la randomizare.

³ Bazat pe estimarea Kaplan-Meier. Niciun pacient randomizat la placebo nu a atins PFS de 6 luni sau mai mult.

⁴ Rezultatele SG se bazează pe analiza finală a SG (bazată pe 150 de decese; data limită de colectare a datelor: 30 Mai 2020) care a avut loc la 16 luni după analiza finală a PFS (data limită de colectare a datelor: 31 Ianuarie 2019).

Figura 2: Curbele Kaplan Meier cu privire la supraviețuirea în absența progresiei bolii (PFS) evaluată de IRC

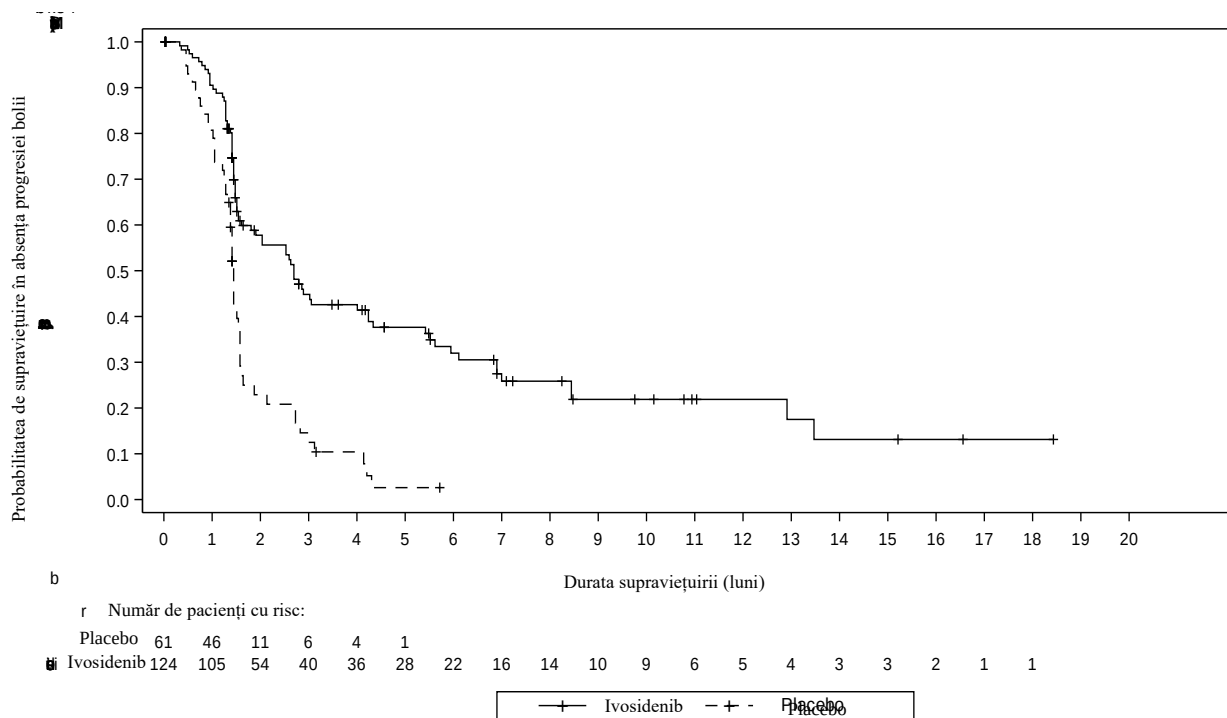
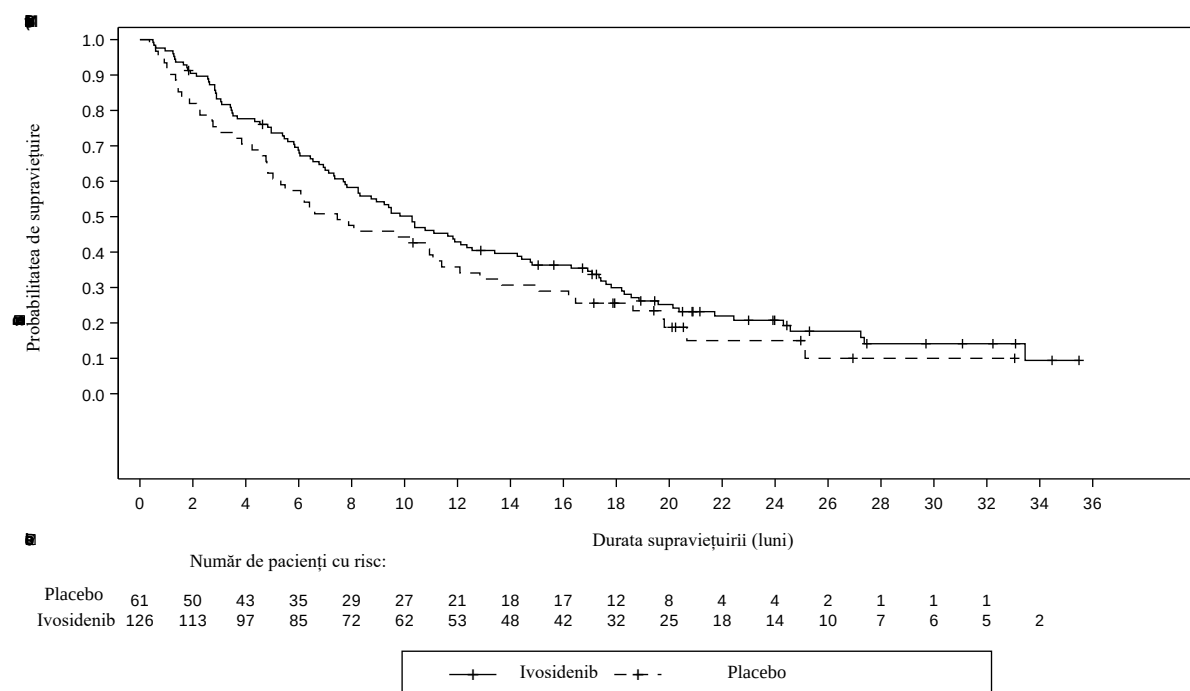


Figura 3: Curbele Kaplan-Meier cu privire la supraviețuirea globală



Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Tibsovo la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul tuturor afecțiunilor incluse în categoria neoplasmelor maligne (cu excepția tumorilor sistemului nervos central, a neoplasmelor hematopoietice și a țesutului limfoid) și în tratamentul neoplasmelor maligne ale sistemului nervos central.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Tibsovo la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul leucemiei mieloide acute (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Un total de 10 studii clinice au contribuit la caracterizarea farmacologiei clinice a ivosidenibului. Au fost efectuate cinci studii la subiecți sănătoși și 3 studii au fost efectuate la pacienți cu afecțiuni maligne avansate, inclusiv 2 studii la pacienți cu colangiocarcinom. Au fost efectuate două studii la pacienți cu LAM nou diagnosticată, cărora li s-a administrat ivosidenib în asociere cu azacitidină. Criteriile finale farmacocinetice au fost evaluate în plasmă și urină. Criteriile finale farmacodinamice au fost evaluate în plasmă, urină, biopsie tumorală și măduvă osoasă (numai pentru studiile la pacienți cu afecțiuni maligne avansate).

Farmacocinetica la starea de echilibru a ivosidenibului 500 mg a fost comparabilă între pacienții cu LAM nou diagnosticată și cu colangiocarcinom.

Absorbție

După administrarea unei doze orale unice de 500 mg, timpul mediu până la C_{max} (T_{max}) a fost de aproximativ 2 ore la pacienții cu LAM nou diagnosticată tratați cu asocierea de ivosidenib și azacitidină și la pacienții cu colangiocarcinom.

La pacienții cu LAM nou diagnosticată tratați cu asocierea de ivosidenib (doză zilnică de 500 mg) și azacitidină, C_{max} medie la starea de echilibru a fost de 6145 ng/ml (coeficient de variație CV%: 34) și ASC medie la starea de echilibru a fost de 106326 ng·hr/ml (coeficient de variație CV%: 41).

La pacienții cu colangiocarcinom, C_{max} medie a fost de 4,060 ng/ml (coeficient de variație CV%: 45) după o doză unică de 500 mg și 4799 ng/ml (coeficient de variație CV%: 33) la starea de echilibru pentru doza de 500 mg pe zi. ASC a fost de 86382 ng·hr/ml (coeficient de variație CV%: 34).

Ratele de acumulare au fost de aproximativ 1,6 pentru ASC și 1,2 pentru C_{max} la pacienții cu LAM nou diagnosticată tratați cu asocierea de ivosidenib și azacitidină și de aproximativ 1,5 pentru ASC și 1,2 pentru C_{max} la pacienții cu colangiocarcinom, peste o lună, când ivosidenib a fost administrat în doza de 500 mg pe zi. Valorile plasmatice la starea de echilibru au fost atinse în decurs de 14 zile de la administrarea unei doze zilnice.

Creșteri semnificative ale C_{max} de ivosidenib (cu aproximativ 98%; Î 90%: 79, 119) și ASC_{inf} (cu aproximativ 25%) au fost observate după administrarea unei doze unice cu o masă bogată în grăsimi (aproximativ 900 până la 1000 de calorii, 56% până la 60% grăsime) la subiecții sănătoși (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, volumul mediu aparent de distribuție pentru ivosidenib la starea de echilibru (V_c/F) este de 3,20 l/kg (CV%: 47,8) la pacienții cu LAM nou diagnosticată tratați cu asocierea de ivosidenib și azacitidină și 2,97 l/kg (CV%: 25,9) la pacienții cu colangiocarcinom tratați cu ivosidenib în monoterapie.

Metabolizare

Ivosidenibul a fost componenta predominantă (> 92%) a radioactivității totale în plasma de la subiecții sănătoși. Este metabolizat în principal prin căile oxidative mediate în mare măsură de CYP3A4, cu contribuții minore ale căilor metabolice de N-dealchilare și hidrolitice.

Ivosidenibul induce CYP3A4 (inclusiv metabolismul propriu), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 și poate induce CYP2C19 și UGT-urile. Prin urmare, poate scădea expunerea sistemică la substraturile acestor enzime (vezi pct. 4.4, 4.5 și 4.6).

Ivosidenibul inhibă P-gp *in vitro* și are potențialul de a induce P-gp. Prin urmare, poate modifica expunerea sistemică la substanțele active care sunt transportate predominant de P-gp (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Studiile *in vitro* sugerează că ivosidenibul are potențialul de a inhiba OAT3, OATP1B1 și OATP1B3 la concentrații relevante clinic și, prin urmare, poate crește expunerea sistemică la substraturile OAT3, OATP1B1 sau OATP1B3 (vezi pct. 4.5).

Eliminare

La pacienții cu LAM nou diagnosticată tratați cu asocierea de ivosidenib și azacitidină, clearance-ul mediu aparent al ivosidenibului la starea de echilibru a fost de 4,6 l/oră (35%), cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 98 ore (42%).

La pacienții cu colangiocarcinom, clearance-ul mediu aparent al ivosidenibului la starea de echilibru a fost de 6,1 l/oră (31%), cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 129 ore (102%).

La subiecții sănătoși, 77% dintr-o singură doză orală de ivosidenib a fost găsită în fecale, din care 67% a fost recuperată nemodificată. Aproximativ 17% dintr-o singură doză orală a fost găsită în urină, din care 10% a fost recuperată nemodificată.

Liniaritate/non-liniaritate

ASC și C_{max} ale ivosidenibului au crescut într-o manieră mai puțin proporțională cu doza, de la 200 mg la 1200 mg o dată pe zi (de 0,4 până la 2,4 ori doza recomandată).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu s-au observat efecte semnificative clinic asupra farmacocineticii ivosidenibului la pacienții în vârstă de până la 84 ani. Farmacocinetica ivosidenibului la pacienții cu vârsta de 85 ani sau mai mare este necunoscută (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Nu s-au observat efecte semnificative clinic asupra farmacocineticii ivosidenibului la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată ($eGFR \geq 30$ ml/minut/1,73 m²). Farmacocinetica ivosidenibului la pacienții cu insuficiență renală severă ($eGFR < 30$ ml/minut/1,73 m²) sau insuficiență renală care necesită dializă este necunoscută (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Utilizând clasificarea INC, nu s-au observat efecte semnificative clinic asupra farmacocineticii ivosidenibului la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Farmacocinetica ivosidenibului la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă este necunoscută la pacienții cu LAM nou diagnosticată și cu colangiocarcinom (vezi pct. 4.2). Nu sunt disponibile date FC la pacienții cu insuficiență hepatică stratificată după clasificarea Child-Pugh.

Altele

Nu au fost observate efecte semnificative clinic asupra farmacocineticii ivosidenibului pe baza sexului, rasei, greutateii corporale sau statusului de performanță ECOG.

5.3 Date preclinice de siguranță

Farmacologie de siguranță

Potențialul ivosidenibului pentru prelungirea intervalului QT a fost evidențiat în studii preclinice *in vitro* și *in vivo* la niveluri plasmatice relevante clinic.

Toxicitate la doze repetate

În studiile pe animale la expuneri relevante clinic, ivosidenibul a indus anomalii hematologice (hipocelularitatea măduvei osoase, epuizare limfoidă, scăderea masei eritrocitare împreună cu hematopoieza extramedulară în splină), toxicitate gastrointestinală, constatări tiroidiene (hipertrofie/hiperplazie a celulelor foliculare la șobolani), toxicitate hepatică (transaminaze crescute, greutate crescută, hipertrofie și necroză hepatocelulară la șobolani și hipertrofie hepatocelulară asociată cu greutatea crescută a ficatului la maimuțe) și constatări renale (vacuolare și necroză tubulară la șobolani). Efectele toxice observate asupra sistemului hematologic, sistemului gastrointestinal și rinichilor au fost reversibile, în timp ce toxicitatea asupra ficatului, splinei și tiroidei a fost încă observată la sfârșitul perioadei de recuperare.

Genotoxicitate și carcinogenitate

Ivosidenibul nu a fost mutagen sau clastogen în testele convenționale de genotoxicitate *in vitro* și *in vivo*. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu ivosidenib.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Nu au fost efectuate studii de evaluare a fertilității cu ivosidenib. În studiul de toxicitate cu doze repetate de 28 de zile la șobolani, atrofia uterină a fost observată la femele la doze netolerate de aproximativ 1,7 ori mai mari decât expunerea clinică (pe baza ASC) și a fost reversibilă după o perioadă de recuperare de 14 zile. Degenerarea testiculară a fost observată la masculi la doze netolerate de aproximativ 1,2 ori mai mare decât expunerea clinică (pe baza ASC) la animale eutanasiate prematur.

În studiile de dezvoltare embriofetală la șobolani s-au observat greutăți corporale fetale mai mici și osificarea scheletică întârziată în absența toxicității materne. La iepure s-au observat toxicitate maternă, avorturi spontane, scăderea greutății corporale fetale, creșterea pierderii după implantare, osificarea întârziată a scheletului și variația dezvoltării viscerale (splină mică). Studiile la animale indică faptul că ivosidenibul traversează placentă și se găsește în plasma fetală. La șobolan și iepure, nivelurile fără efecte adverse pentru dezvoltarea embriofetală au fost de 0,4 ori, respectiv de 1,4 ori mai mari decât expunerea clinică (pe baza ASC).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Acetat succinat de hipromeloză

Siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu
Lauril sulfat de sodiu (E487)

Film

Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Lactoză monohidrat
Triacetină
Indigo carmin lac de aluminiu (E132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare. Păstrați flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), cu închidere securizată pentru copii din polipropilenă (PP) și căptușeală de etanșare termică prin inducție din polietilenă (PE). Fiecare flacon conține 60 comprimate filmate și un desicant cu silicagel într-un recipient din PEÎD.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franța

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1728/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 04 mai 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate despre acest produs sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să depună primul RPAS pentru acest produs în termen de 6 luni de la autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de lansarea Tibsovo în fiecare Stat Membru, deținătorul autorizației de introducere pe piață (DAPP) trebuie să convină cu Autoritatea Națională Competentă cu privire la conținutul și formatul programului educațional, inclusiv mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

Programul educațional se adresează pacienților cu LAM cărora li s-a prescris Tibsovo, pentru a oferi în continuare informații cu privire la riscul important identificat al sindromului de diferențiere.

DAPP se asigură că, în fiecare Stat Membru în care este comercializat Tibsovo, toți pacienții care urmează să utilizeze Tibsovo primesc următorul pachet educațional:

Pachetul de informații pentru pacient:

- Prospect pentru pacient
- Card de avertizare a pacientului:
 - Informații pentru pacienții cu LAM că tratamentul cu Tibsovo poate provoca sindrom de diferențiere.
 - Descrierea semnelor sau simptomelor problemei de siguranță și când să solicite îngrijiri medicale dacă se suspectează sindromul de diferențiere.
 - Un mesaj de avertizare pentru profesioniștii din domeniul sănătății care tratează pacientul în orice moment, inclusiv în condiții de urgență, că pacientul utilizează Tibsovo.
 - Date de contact ale medicului curant care a prescris Tibsovo.
 - Trebuie să fie purtat tot timpul și prezentat oricărui profesionist din domeniul sănătății.

Cardul de avertizare a pacientului va fi integrat în ambalaj, iar conținutul va fi convenit ca parte a etichetei (Anexa III).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tibsovo 250 mg comprimate filmate
ivosidenib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ivosidenib 250 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1728/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tibsovo 250 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR
ETICHETA PENTRU FLACON**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tibsovo 250 mg comprimate filmate
ivosidenib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ivosidenib 250 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Les Laboratoires Servier

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1728/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

CONȚINUTUL CARDULUI DE AVERTIZARE A PACIENTULUI
--

CARD DE AVERTIZARE A PACIENTULUI – LEUCEMIE ACUTĂ MIELOIDĂ

**Tibsovo 250 mg comprimate filmate
ivosidenib**

Informații pentru pacientul tratat pentru leucemie acută mieloidă

Acest card de avertizare a pacientului conține informații importante pentru dumneavoastră și profesioniștii din domeniul sănătății despre Tibsovo.

- Păstrați întotdeauna la dumneavoastră acest card.
- Spuneți oricărui medic, farmacist sau asistentă medicală că luați Tibsovo.
- Contactați imediat un profesionist din domeniul sănătății și arătați-i cardul de avertizare a pacientului dacă aveți oricare dintre simptomele enumerate mai jos.
- Asigurați-vă că utilizați cea mai recentă versiune a acestui card. Acesta va fi cel găsit în cea mai recentă cutie de comprimate.

Informații despre tratament

- Tibsovo este utilizat pentru a trata adulții cu leucemie acută mieloidă (LAM) și se administrează în asociere cu un alt medicament împotriva cancerului numit „azacitidină”. Tibsovo este utilizat numai la pacienții la care LAM este legată de o modificare (mutație) a proteinei IDH1.
- Tibsovo poate provoca **reacții adverse grave**, inclusiv o afecțiune gravă cunoscută sub numele de **sindrom de diferențiere**.
- Sindromul de diferențiere poate pune viața în pericol dacă nu este tratat.
- Sindromul de diferențiere la pacienții cu LAM a apărut până la 46 de zile după începerea tratamentului.

Solicitați asistență medicală de urgență dacă aveți oricare dintre următoarele **simptome** ale sindromului de diferențiere:

- febră
- tuse
- dificultăți de respirație
- erupții trecătoare pe piele
- scădere a urinării
- amețeli sau confuzie
- creștere rapidă în greutate
- umflare a brațelor și picioarelor

A se vedea prospectul Tibsovo pentru informații suplimentare.

Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății

- Pacienții tratați cu Tibsovo au prezentat sindrom de diferențiere care poate pune viața în pericol sau poate fi letal dacă nu sunt tratați.
- Sindromul de diferențiere la pacienții cu LAM a apărut până la 46 de zile după începerea tratamentului.
- Sindromul de diferențiere este asociat cu proliferarea și diferențierea rapidă a celulelor mioide
Simptomele includ:
Leucocitoză non-infecțioasă, edem periferic, pirexie, dispnee, revărsat pleural, hipotensiune arterială, hipoxie, edem pulmonar, pneumonită, revărsat pericardic, erupție cutanată, supraîncărcare cu lichide, sindrom de liză tumorală și creștere a creatininei.

- Dacă se suspectează sindromul de diferențiere, se administrează corticosteroizi sistemici și se inițiază monitorizarea hemodinamică până la dispariția simptomelor și timp de minimum 3 zile.

A se vedea Rezumatul Caracteristicilor Produsului Tibsovo pentru informații suplimentare.

Vă rugăm să completați această secțiune

Numele pacientului: _____

Data nașterii: _____

Data de începere și doza Tibsovo: _____

Medic prescriptor/Spital de urgență contact: _____

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Tibsovo 250 mg comprimate filmate ivosidenib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tibsovo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tibsovo
3. Cum să luați Tibsovo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tibsovo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tibsovo și pentru ce se utilizează

Ce este Tibsovo

Tibsovo conține substanța activă ivosidenib. Este un medicament utilizat pentru a trata anumite tipuri de cancer care conțin o genă mutantă (modificată) care produce o proteină cunoscută sub numele de IDH1 și care joacă un rol important în producerea de energie pentru celule. Când gena IDH1 este mutantă, proteina IDH1 este modificată și nu funcționează corect, iar acest lucru are ca rezultat modificări ale celulei care pot duce la dezvoltarea cancerului. Tibsovo blochează forma mutantă a proteinei IDH1 și ajută la încetinirea sau oprirea creșterii cancerului.

Pentru ce se utilizează Tibsovo

Tibsovo este utilizat pentru a trata adulții cu:

- leucemie acută mieloidă (LAM). Când este utilizat la pacienții cu LAM, Tibsovo va fi administrat în asociere cu un alt medicament anticancer numit „azacitidină”.
- cancer al căilor biliare (cunoscut ca și „colangiocarcinom”). Tibsovo este utilizat singur pentru a trata pacienții al căror cancer biliar s-a răspândit în alte părți ale corpului și care au fost tratați cu cel puțin o terapie anterioară.

Tibsovo este utilizat numai la pacienții a căror LAM sau cancer al căilor biliare este legat de o modificare (mutație) a proteinei IDH1.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tibsovo

Medicul dumneavoastră va efectua un test pentru a verifica dacă aveți o mutație a proteinei IDH1 înainte de a decide dacă acest medicament este tratamentul potrivit pentru dumneavoastră.

Nu luați Tibsovo

- dacă sunteți **alergic** la **ivosidenib** sau la oricare dintre **celelalte componente** ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- dacă luați deja medicamente precum dabigatran (un medicament utilizat pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge), sunătoare (un remediu pe bază de plante folosit pentru depresie și anxietate), rifampicină (un medicament utilizat pentru tratarea infecțiilor bacteriene) sau anumite medicamente utilizate pentru tratarea epilepsiei (de exemplu, carbamazepină, fenobarbital, fenitoină).
- dacă aveți o problemă a inimii cu care v-ați născut numită „sindrom de QTc lung congenital”.
- dacă aveți antecedente familiale de moarte subită sau bătăi anormale sau neregulate în camerele inferioare ale inimii.
- dacă aveți o activitate electrică anormală severă a inimii care îi afectează ritmul numită „prelungire a intervalului QTc”.

Nu luați Tibsovo dacă oricare dintre situațiile de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Atenționări și precauții

Sindromul de diferențiere la pacienții cu LAM:

Tibsovo poate provoca o afecțiune gravă cunoscută sub numele de **sindrom de diferențiere** la pacienții cu LAM. Aceasta este o afecțiune care vă afectează celulele sanguine și poate pune viața în pericol dacă nu este tratată.

Solicitați asistență medicală de urgență dacă aveți oricare dintre următoarele simptome după administrarea Tibsovo:

- febră,
- tuse,
- dificultăți de respirație,
- erupții trecătoare pe piele,
- scădere a urinării,
- amețeli sau confuzie,
- creștere rapidă în greutate,
- umflare a brațelor sau picioarelor.

Acestea pot fi semne ale sindromului de diferențiere.

Pachetul conține un card de avertizare a pacientului pe care trebuie să îl purtați cu dumneavoastră în orice moment. Conține informații importante pentru dumneavoastră și profesioniștii dumneavoastră din domeniul sănătății despre ceea ce trebuie să faceți dacă prezentați oricare dintre simptomele sindromului de diferențiere (vezi pct. 4).

Prelungirea intervalului QTc:

Tibsovo poate provoca o afecțiune gravă cunoscută sub numele de **prelungire a intervalului QTc**, care poate provoca bătăi neregulate ale inimii și aritmii care pun viața în pericol (activitate electrică anormală a inimii care îi afectează ritmul). Medicul dumneavoastră trebuie să verifice activitatea electrică a inimii dumneavoastră înainte și în timpul tratamentului cu Tibsovo (vezi „Analize medicale”).

Solicitați asistență medicală de urgență dacă vă simțiți amețit, confuz, aveți palpitații sau leșin (vezi și pct. 4) după ce ați luat Tibsovo.

În timpul tratamentului, spuneți medicului dumneavoastră că luați Tibsovo înainte de a începe orice medicament nou, deoarece acesta poate crește riscul unui ritm al inimii anormal.

Dacă prezentați oricare dintre reacțiile adverse grave de mai sus, medicul dumneavoastră vă poate administra alte medicamente pentru a le trata și vă poate spune să opriți administrarea Tibsovo temporar sau permanent.

Adresați-vă medicului dumneavoastră **înainte de a lua** Tibsovo dacă:

- aveți **probleme ale inimii** sau aveți **probleme cu niveluri anormale ale electroliților** (cum sunt sodiu, potasiu, calciu sau magneziu);
- **luați anumite medicamente care pot afecta inima** (de exemplu, cele utilizate pentru a preveni aritmia, numite antiaritmice, unele antibiotice, unele antifungice și cele utilizate pentru a preveni greața și vărsăturile - vezi „Tibsovo împreună cu alte medicamente”);
- aveți probleme ale rinichilor;
- aveți probleme ale ficatului.

Analize medicale

Veți fi monitorizat atent de medicul dumneavoastră înainte și în timpul tratamentului cu Tibsovo. Va trebui să efectuați electrocardiograme (ECG – o înregistrare a activității electrice din inima dumneavoastră) regulate pentru a vă monitoriza bătăile inimii. Vi se va face ECG înainte de a începe tratamentul cu Tibsovo, o dată pe săptămână în primele trei săptămâni de tratament și ulterior, lunar. ECG suplimentare pot fi efectuate conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră. Dacă începeți să luați anumite medicamente care vă pot afecta inima, vi se va face o ECG înainte de a începe și în timpul tratamentului cu noul medicament, dacă este necesar.

Vi se va face de asemenea și o analiză de sânge înainte de a începe tratamentul cu Tibsovo și ulterior, în mod regulat.

Dacă este necesar, medicul dumneavoastră vă poate reduce doza de Tibsovo, o poate întrerupe temporar sau o poate opri permanent.

Copii și adolescenți

Acest medicament **nu este** recomandat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani deoarece nu există informații privind utilizarea sa la această categorie de vârstă.

Tibsovo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru este necesar deoarece aceste medicamente pot reduce modul în care acționează Tibsovo, pot crește riscul de reacții adverse, sau Tibsovo poate influența acțiunea altor medicamente.

În mod special, **spuneți medicului dumneavoastră** dacă luați oricare dintre următoarele medicamente astfel încât medicul să poată decide dacă tratamentul dumneavoastră trebuie schimbat:

- **antibiotice** utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene (de exemplu, eritromicină, claritromicină, benzilpenicilină, ciprofloxacina, levofloxacina);
- **warfarină** (utilizată pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge);
- **medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice** (de exemplu, itraconazol, ketoconazol, fluconazol, isavuconazol, posaconazol, voriconazol);
- **medicamente utilizate pentru tratamentul bătăilor neregulate ale inimii** cunoscute sub denumirea de antiaritmice (de exemplu, diltiazem, verapamil, chinidină);
- **medicamente utilizate împotriva greții și a vărsăturilor** cunoscute sub denumirea de antiemetice (de exemplu, aprepitant, ondansetron, tropisetron, granisetron);
- **medicamente utilizate după operațiile de transplant de organe** cunoscute sub denumirea de imunosupresoare (de exemplu, ciclosporină, everolimus, sirolimus, tacrolimus);
- **medicamente utilizate pentru tratarea infecției HIV** (de exemplu, raltegravir, ritonavir);
- **alfentanil** (utilizat pentru anestezie în timpul operațiilor);
- **fentanil** (utilizat pentru ameliorarea durerii severe);
- **pimozidă** (utilizată pentru schizofrenie);

- **medicamente utilizate pentru tratarea cancerului** (de exemplu, ciclofosamidă, ifosfamidă, paclitaxel);
- **metadonă** (utilizată pentru dependența de morfină și heroină sau pentru tratarea durerii severe);
- **medicamente utilizate pentru tratarea diabetului zaharat de tip 2** (de exemplu, pioglitazonă, repaglinidă);
- **omeprazol** (utilizat pentru tratarea ulcerului gastric și a refluxului gastric);
- **furosemid** (utilizat împotriva acumulării de lichid cunoscută sub numele de edem);
- **medicamente utilizate pentru reducerea nivelului de colesterol** cunoscute sub denumirea de statine (de exemplu, atorvastatină, pravastatină, rosuvastatină);
- **lamotrigină** (utilizată pentru tratarea epilepsiei).

Tibsovo împreună cu alimente și băuturi

- **Nu mâncați grepfrut și nu beți suc de grepfrut** pe durata tratamentului cu Tibsovo, deoarece poate afecta modul în care acționează acest medicament.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Tibsovo nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, deoarece poate dăuna copilului nenăscut. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să facă un test de sarcină înainte de a începe tratamentul cu Tibsovo și trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului.

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă rămâneți gravidă în timp ce luați Tibsovo.

Contraceptia

Tibsovo nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, deoarece poate dăuna copilului nenăscut. Femeile care ar putea rămâne gravide sau bărbații cu partenere care ar putea rămâne gravide trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Tibsovo și timp de cel puțin 1 lună după ultima doză, pentru a evita o sarcină.

Tibsovo poate opri contraceptivele hormonale să funcționeze corect. Dacă dumneavoastră sau partenerul dumneavoastră utilizați un contraceptiv hormonal (de exemplu, pilule contraceptive, plasturi sau implanturi contraceptive), trebuie să **utilizați și o metodă tip barieră** (de exemplu, prezervative sau diafragmă) pentru a evita sarcina. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală despre metoda contraceptivă potrivită pentru dumneavoastră.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Tibsovo trece în laptele matern. **Nu** vă alăptați copilul în timpul tratamentului cu Tibsovo și timp de cel puțin 1 lună după ultima doză.

Fertilitatea

Nu se cunoaște dacă Tibsovo afectează fertilitatea. Dacă sunteți îngrijorată de fertilitatea dumneavoastră în timp ce luați Tibsovo, discutați cu medicul dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament are o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi unelte sau utilaje. Dacă nu vă simțiți bine după ce luați Tibsovo, nu conduceți vehicule și nu folosiți niciun fel de unelte sau utilaje până când vă simțiți bine din nou.

Tibsovo conține lactoză și sodiu

Dacă vi s-a spus de către medicul dumneavoastră că aveți o intoleranță la unele tipuri de glucide, contactați medicul înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic ”nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Tibsovo

Luati întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de **2 comprimate** (500 mg ivosidenib) care se administrează o dată pe zi, aproximativ **la aceeași oră în fiecare zi**.

Medicul dumneavoastră vă poate spune să luați **1 comprimat** (250 mg ivosidenib) dacă **luați alte medicamente** sau pentru a vă ajuta să **tolerați mai bine unele posibile reacții adverse**.

- Luați comprimatele **fără alimente**. Nu mâncați nimic cu **2 ore înainte** și până la **1 oră după** ce luați comprimatele.
- Înghițiți comprimatele întregi, cu un pahar cu apă.
- **Nu** înghițiți **desicantul** găsit în flacon. Desicantul ajută la protejarea tabletelor de umiditate (vezi pct. 5 și pct. 6.)
- Dacă vomitați după ce ați luat doza obișnuită, **nu** luați comprimate suplimentare. Luați următoarea doză ca de obicei în ziua următoare.

Dacă luați mai mult Tibsovo decât trebuie

Dacă luați accidental mai multe comprimate decât v-a prescris medicul dumneavoastră, **solicitați asistență medicală de urgență** și luați cu dumneavoastră flaconul acestui medicament.

Dacă uitați să luați Tibsovo

Dacă omiteți o doză sau nu o luați la ora obișnuită, luați comprimatele cât mai curând posibil, cu excepția cazului în care următoarea doză este programată a fi luată în 12 ore. **Nu** luați două doze în decurs de 12 ore. Luați următoarea doză ca de obicei în ziua următoare.

Cât timp să luați Tibsovo

Trebuie să continuați să luați acest medicament până când medicul dumneavoastră vă spune să încetați. **Nu** încetați să luați comprimatele înainte de a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Solicitați asistență medicală de urgență dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse.

Simptomele enumerate mai jos se pot datora unor afecțiuni grave, cunoscute sub numele de **sindrom de diferențiere** sau **prelungire a intervalului QTc**, care pot pune viața în pericol:

- **Sindromul de diferențiere**

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele simptome:

- febră,
- tuse,
- dificultăți de respirație,
- erupție trecătoare pe piele,
- scădere a urinării,
- amețeli sau confuzie,
- creștere rapidă în greutate,
- umflare a brațelor sau picioarelor.

Unele sau toate aceste simptome pot fi semne ale unei afecțiuni numite sindrom de diferențiere (poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane).

Sindromul de diferențiere la pacienții cu LAM a apărut până la 46 zile după începerea tratamentului cu Tibsovo.

- **Probleme de ritm al inimii (prelungirea intervalului QTc)**

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți o modificare a bătăilor inimii sau dacă simțiți: amețeli, confuzie sau leșin. Acestea pot fi semne ale unei probleme a inimii numită prelungirea intervalului QT (poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane).

Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Pentru pacienții cu LAM

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- vărsături;
- neutropenie (număr scăzut al neutrofilelor, un tip de celule albe din sânge care luptă împotriva infecțiilor);
- trombocitopenie (număr scăzut al trombocitelor, care poate duce la sângerare și vânătăi);
- leucocitoză (număr crescut al celulelor albe din sânge);
- insomnie (dificultăți de somn);
- dureri la nivelul extremităților, dureri articulare;
- dureri de cap;
- amețelă;
- dureri de spate.

Reacții adverse frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 100 persoane):

- durere la nivelul gurii sau gâtului;
- neuropatie periferică (leziuni ale nervilor la nivelul brațelor și picioarelor, care provoacă durere sau amorțeală, senzație de arsură și furnicături);
- leucopenie (număr scăzut al celulelor albe din sânge).

Pentru pacienții cu cancer al căilor biliare

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- oboseală;
- greață;
- durere abdominală;
- diaree;
- scăderea apetitului;
- ascită (o acumulare de lichid în abdomen);
- vărsături;

- anemie (număr scăzut al celulelor roșii din sânge);
- dureri de cap;
- modificări ale testelor funcției hepatice (creștere a valorii aspartat-aminotransferazei);
- neuropatie periferică (leziuni ale nervilor la nivelul brațelor și picioarelor, care provoacă durere sau amorțeală, arsuri și furnicături);
- erupție trecătoare pe piele;
- creștere a valorii bilirubinei din sânge (un produs de degradare a celulelor roșii din sânge), care poate provoca îngălbenirea pielii și a albului ochilor.

Reacții adverse frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 100 persoane):

- scădere a numărului de celule albe din sânge;
- scădere a numărului de trombocite;
- modificări ale testelor funcției ficatului (creștere a valorii alanin-aminotransferazei);
- căderi;
- hiperbilirubinemie (valori crescute ale bilirubinei din sânge);
- icter colestatic (acumulare de bilă care determină îngălbenirea pielii sau a albului ochilor).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tibsovo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare. Păstrați flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate. Păstrați desicantul în interiorul flaconului (vezi pct. 6).

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tibsovo

- Substanța activă este ivosidenib. Fiecare comprimat conține ivosidenib 250 mg.
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, acetat succinat de hipromeloză, siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu, lauril sulfat de sodiu (E487), hipromeloză, dioxid de titan (E171), lactoză monohidrat, triacetină și indigo carmin lac de aluminiu (E132) (vezi pct. 2 „Tibsovo conține lactoză și sodiu”).

Cum arată Tibsovo și conținutul ambalajului

- Comprimatele filmate sunt albastre, de formă ovală, cu „IVO” pe o față și „250” pe cealaltă față.
- Tibsovo este disponibil în flacoane de plastic care conțin 60 comprimate filmate și un desicant. Flacoanele sunt ambalate într-o cutie de carton; fiecare cutie conține 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Franța

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente.